

**Veränderungen im Phospholipid- und Energiestoffwechsel
bei unbehandelter Schizophrenie -
eine ^{31}P -Phosphor-MR-Spektroskopie (2D-CSI) Studie**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Sebastian Kunstmann

geboren am 11.06.1981 in Erfurt

Erster Gutachter: Prof. Sauer

Zweiter Gutachter: Prof. Reichenbach

Dritter Gutachter: Prof. Volz

Tag der öffentlichen Verteidigung: 07.01.2008

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
ZUSAMMENFASSUNG	VII
1 EINLEITUNG	1
1.1 Thematische Einleitung	1
1.2 Zielsetzung	5
2 GRUNDLAGEN	6
2.1 Schizophrenie	6
2.1.1 Historie	6
2.1.2 Diagnose der Schizophrenie	7
2.1.3 Klinische Erscheinungsbilder	8
2.1.4 Epidemiologie	9
2.1.5 Verlauf und Prognose	10
2.1.6 Ätiologie	12
2.1.7 Vulnerabilitäts-Stress-Modell	13
2.1.8 Pathogenese	14
2.1.9 Die Membranlipidhypothese	16
2.2 Magnetresonanzspektroskopie	18
2.2.1 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanz	18
2.2.2 Anregung der Kerne	20
2.2.3 Auslesung des MR-Signals	21
2.2.4 Grundlagen der MR-Spektroskopie (Chemical Shift)	22
2.2.5 Metabolite des ³¹ P-Spektrums	24
2.2.6 Methodische Aspekte der ³¹ P-MRS	30
2.2.7 Klinische ³¹ P-MRS Befunde bei Schizophrenie	32
3 MATERIAL UND METHODEN	39
3.1 Versuchspersonen	39
3.1.1 Zusammensetzung der Studiengruppen	39
3.1.2 Aufnahme der Phosphorspektren	41
3.1.3 Auswertung der Phosphorspektren	44
3.2 Statistische Analyse	45

4	ERGEBNISSE	48
4.1	Epidemiologische Parameter	48
4.2	Gruppeneffekte der Metabolitkonzentrationen	48
4.3	Gruppenunterschiede zwischen Neuroleptika-naïven, ersterkrankten und Neuroleptika-freien, mehrfach erkrankten Patienten	52
4.4	Faktorenanalyse	52
4.5	Membranphospholipide, energiereiche Phosphate und die Psychopathologie	54
5	DISKUSSION	55
5.1	Lipidmetabolismus (PME und PDE)	55
5.2	Energiemetabolismus (ATP, PCr und Pi)	60
5.3	Verbindungen der metabolischen Befunde zur Psychopathologie	62
5.4	Bedeutung für die verschiedenen Schizophreniehypothesen	63
5.5	Ausblick und methodische Limitationen	66
6	ZUSAMMENFASSENDE SCHLUßFOLGERUNGEN	71
7	LITERATURVERZEICHNIS	74
8	ANHANG	83
8.1	Erhebungsbögen der Psychopathologie	83
8.1.1	<i>Erhebungsbogen der SANS</i>	83
8.1.2	<i>Erhebungsbogen der SAPS</i>	84
8.1.3	<i>Erhebungsbogen der BPRS</i>	85
8.1.4	<i>Erhebungsbogen der Edinburgh Handedness Scale</i>	86
8.2	Lebenslauf	87
8.3	Danksagungen	88
8.4	Ehrenwörtliche Erklärung	89

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

¹H-MRS	Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie
³¹P-MRS	Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie
α-GP	α -Glycerophosphat
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale (Orientierende psychiatrische Fremdbeurteilungsskala)
CSI	Chemical Shift Imaging
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DRESS	Depth Resolved Surface Coil Spectroscopy
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Edition (Diagnosenmanual der amerikanischen Psychiater-Vereinigung)
DTI	Diffusion Tensor Imaging
ED	Erkrankungsdauer
F	female (weiblich)
FID	Free Induction Decay (freier Induktionszerfall)
FoV	Field of View
fMRT	funktionelle Magnetresonanz-Tomographie
FROGS	Fast Rotating Gradient Spectroscopy
FWHM	Full Width at Half Maximum (Breite der Linie bei halber Höhe)
GPC	Glycerinphosphorylcholin
GPE	Glycerinphosphorylethanolamin
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Auflage (Diagnosenmanual der Weltgesundheitsorganisation)
ISIS	Image Selected in vivo Spectroscopy
M	male (männlich)
MP	Mobile Phospholipide
MRS	Magnetresonanz-Spektroskopie
MRSI	Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
MTI	Magnetic Transfer Imaging
NAA	N-Acetylaspartat
NAD	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid
NL	Neuroleptikum
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (kernmagnetische Resonanz)
NOE	Nuclear Overhauser Enhancement (Kern-Overhauser-Effekt)
n.s.	nicht signifikant
PAT	Parallel Acquisition Technique
PC	Phosphorylcholin
PE	Phosphorylethanolamin
PCr	Phosphokreatin
PDE	Phosphodiester
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pH	Wasserstoffionenkonzentration (pondus Hydrogenii)
Pi	anorganisches Phosphat
PLA₂	Phospholipase A ₂
PME	Phosphomonoester

ppm	parts per million
PRESS	Point Resolved Spectroscopy
PS	Phosphoserin
RINEPT	Refocused Insensitive Nucleus Enhancement by Polarization Transfer
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms (Fremdbeurteilungsskala für negativsymptomatische Items)
SAPS	Scale for the Assessment of Positive Symptoms (Fremdbeurteilungsskala für positivsymptomatische Items)
SCID-IV	Strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SNR	Signal to Noise Ratio (Signal-Rausch-Verhältnis)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (Software zur statistischen Datenauswertung)
STEAM	Stimulated Echo Acquisition Method
SVS	Single Voxel Spectroscopy
T	Tesla
T₁	Längsrelaxationszeit
T₂	Querrelaxationszeit
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
VBR	Ventricle to Brain Ratio
VOI	Volume of Interest
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
ZNS	Zentrales Nervensystem

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Erforschung der pathophysiologischen Grundlagen der Schizophrenie hat die ^{31}P -Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie (^{31}P -MRS) in den letzten Jahren entscheidend an Bedeutung gewonnen. Diese Methode erlaubt, einen nichtinvasiven Einblick in den Stoffwechsel der Phospholipide und energiereichen Phosphate des lebenden Gehirns zu nehmen. Seit Einführung der zweidimensionalen CSI Technik (Chemical Shift Imaging) ist es möglich die Verteilung der Metabolitkonzentrationen nicht nur in einem bestimmten Zielvolumen, sondern gleichzeitig in verschiedenen Hirnregionen zu untersuchen und damit quasi eine metabolische Landkarte zu erstellen. In der Schizophrenieforschung deuten die bisherigen Studienergebnisse auf einen erhöhten Umsatz von Membranphospholipiden und einen gestörten Energiehaushalt im Präfrontal- und Temporalkortex hin (Keshavan et al. 2000). Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, unter Verwendung der 2D-Technik, nun auch andere, für die Schizophrenie entscheidende Schlüsselregionen, die durch morphometrische Studien (McCarley et al. 1999) vorbeschrieben wurden, in die Untersuchung mit einzubeziehen. Weiterhin sollen etwaige Verbindungen metabolischer Abweichungen zur schizophrenen Psychopathologie untersucht werden.

Es wurden 31 schizophrene Patienten (davon 12 Neuroleptika-naïv und 19 Neuroleptika-frei) und 31 nach Alter und Geschlecht parallelisierte gesunde Kontrollen mit Hilfe der 2D-CSI Technik untersucht. Unseres Wissens nach ist dies die größte Stichprobe unbehandelter Schizophreniepatienten, die mit dieser Technik bisher untersucht wurde. Die Psychopathologie wurde anhand der BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) und SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) erfasst. Von allen Patienten und Kontrollen wurden die Verteilungsmuster von jeweils 5 Phosphormetaboliten (Phosphomonoester, Phosphodiester, Phosphokreatin, Adenosintriphosphat und anorganischem Phosphat) einer Hirnschicht, welche anteilig Frontal- und Temporalkortex, Thalamus, Basalganglien und Kleinhirn enthält, angefertigt.

Im Ergebnis dieser Studie waren Metabolite des Phospholipidstoffwechsels (Phosphomono- und Phosphodiester) und energiereiche Phosphate (Phosphokreatin und anorganisches Phosphat) beidseits im präfrontalen Kortex und medialen Temporallappen (einschließlich Hippocampus), im Nucleus caudatus, im Thalamus und im anterioren Cerebellum vermindert nachweisbar. Dieses Ergebnis beinhaltet eine Replikation der Hauptbefunde einer früheren

Studie der Arbeitsgruppe bei einer kleineren Stichprobe von ersterkrankten Patienten (Volz et al. 2000), geht aber bezüglich des Verteilungsmusters phospholipid- und energiemetabolischer Abweichungen weit darüber hinaus. Hervorzuheben ist die multifokale Ausprägung von Stoffwechselveränderungen unter Einbeziehung aller bekannten Schlüsselregionen der Schizophrenie. Eine Faktorenanalyse deutete außerdem auf deutliche Zusammenhänge zwischen Abweichungen im Stoffwechsel der Phospholipide und der energiereichen Phosphate sowie auf eine Assoziation mit der Schwere der Psychopathologie hin.

Die berichteten Ergebnisse unterstützen die Vorstellung von einem gestörten Phospholipidumsatz bei unmedizierter Schizophrenie verbunden mit einem erhöhten Energiebedarf und einer Assoziation zur Schwere der Erkrankung. Die gefundenen Übereinstimmungen im Verteilungsmuster von Phospholipid- und Energiemetabolitveränderungen veranschaulichen zudem die biochemisch bekannte Verbindung zwischen Energiebereitstellung und Biochemie der Lipide. In Übereinstimmung mit dem Entwicklungsmodell der Schizophrenie und der Dyskonnektivitätshypothese gehen die in dieser Arbeit gefundenen metabolischen Abweichungen weit über Präfrontal- und Temporalkortex hinaus und schließen auch Thalamus und Kleinhirn mit ein. Darüber hinaus sind gleichermaßen graue und weiße Substanz betroffen.

1. EINLEITUNG

1.1. THEMATISCHE EINLEITUNG

Die Schizophrenie ist eine der schwersten psychischen Erkrankung. Im Mittelpunkt der Krankheit steht eine ausgeprägte Störung der Identität und des Umweltbezugs. Die häufig schwerwiegenden psychischen Einschränkungen belasten außer den Erkrankten selbst auch Familienangehörige und das weitere soziale Umfeld. Jeder zehnte Patient, der mit der Diagnose einer schizophrenen Psychose mindestens einmal stationär behandelt wurde, verstirbt durch Suizid (Berger 2004). Auch über 100 Jahre nach der Erstbeschreibung der Krankheit durch Emil Kraepelin im Jahre 1896 sind die Ätiologie und die Pathogenese der Schizophrenie noch nicht ausreichend bekannt. Trotz der großen Fortschritte in der Psychopharmakotherapie und der sozialpsychiatrischen Versorgung ist die Erkrankung nicht heilbar, eine Prophylaxe existiert nicht. Weiterhin sprechen nicht alle Patienten auf die neuroleptische Therapie an. Etwa 20 – 30 % der Patienten erreichen keine Besserung auf das zuerst verabreichte Neuroleptikum (Möller 2003). Somit steht die Schizophrenie weiterhin weltweit im Mittelpunkt der Arbeit zahlreicher Forschungsgruppen.

Schizophrenen Psychosen liegt nach weitreichender Übereinkunft eine multifaktorielle Krankheitsentstehung zu Grunde. Prinzipiell werden hierbei eine prämorbidie Vulnerabilität und situative Einflüsse unterschieden, die nur im Zusammentreffen und nur bei Erreichen einer Schwellenbelastung zur Krankheitsmanifestation führen. Die Vulnerabilität wird sowohl auf genetische Abweichungen zurückgeführt als auch auf entwicklungsbedingte Faktoren, wie z.B. pränatale Virusinfektion, Präeklampsie oder perinatale Hypoxie (Jones und Cannon 1998, Mortensen et al. 1999). Situativer Stress wird als Folge somatischer, individualpsychologischer und psychosozialer Faktoren diskutiert. In die Gruppe der Stressoren zählt auch der Mißbrauch von Stimulantien oder Halluzinogenen wie z.B. LSD, Mescaline, Amphetamine, Kokain oder Cannabis (Arendt et al. 2005). Das Zusammenspiel von genetischer Disposition und psychosozialen Belastungen kommt im Vulnerabilitäts-Stress-Modell zum Ausdruck (Nüchterlein et al. 1994). Die beschriebene Vulnerabilität kann durch hirnstrukturelle, neurophysiologische bzw. biochemische Alterationen zum Ausdruck kommen. Die entwicklungsbedingten hirnstrukturellen Abweichungen sind z.B. an einer veränderten Gyrfikation erkennbar (Vogeleit et al. 2000). Aber auch zytoarchitektonische Auffälligkeiten in verschiedenen Hirnregionen, die fehlende Astroglie, die epidemiologisch gesicherten gehäuftten Geburtskomplifikationen, die bereits bei Ersterkrankten vorliegenden morphologischen Veränderungen und die subtilen motorischen, kognitiven und emotionalen

Auffälligkeiten im Kindesalter bei später schizophren erkrankten Patienten sind Zeichen einer entwicklungsbedingten Vulnerabilität, die als Voraussetzung einer schizophrenen Erkrankung gilt. (Woods 1998). Zusätzlich zu intrauterinen Entwicklungsstörungen (z.B. Dysmaturation im entorhinalen Kortex, Falkai et al. 2000) sind entwicklungsbedingte Abweichungen in späteren Hirnreifungsphasen (z.B. während des „pruning“ und „sprouting“) möglich (Feinberg 1982). Dem Entwicklungsmodell gegenüber stehen Befunde, die eher für einen neurodegenerativen Prozess sprechen. So wurde mittels struktureller Kernspintomographie insbesondere für kortikale Areale eine Zunahme der Atrophie im Verlauf der Erkrankung gezeigt (DeLisi et al. 1997, DeLisi et al. 2004). Dazu passen Befunde, die bei ca. $\frac{1}{3}$ der schizophrenen Patienten post mortem eine Aktivierung der Mikroglia nachweisen (Bayer et al. 1999). Seit der Einführung neuerer MRT-basierter Untersuchungsmethoden (insbesondere fMRT) werden die schizophreniespezifischen Störungen auf eine Störung von funktionellen Netzwerken zurückgeführt. In Dyskonnektivitätsmodellen wird eine Störung der Kommunikation einzelner Hirnareale (dorsolateraler präfrontaler Kortex, medialer Temporallappen, Thalamus, Cerebellum) angenommen (Weinberger und Lipska 1995, Andreasen et al. 1998). Alterationen in der Interaktion verschiedener Hirngebiete legen darüber hinaus eine Beteiligung der weißen Substanz nahe.

Ein wesentlicher Ansatzpunkt zum Verständnis der zur Schizophrenie führenden pathophysiologischen Kaskade ist die Untersuchung und Aufklärung biochemischer Korrelate entwicklungsbedingter Abweichungen. Als ein mögliches biochemisches Korrelat wurde durch David Horrobin die Phospholipidhypothese postuliert (Horrobin et al. 1994). Diese geht davon aus, daß hirnstukturelle und funktionelle Veränderungen bei Schizophrenie ihre Ursache im Stoffwechsel der Membranphospholipide haben. Die Hypothese basiert auf der Zusammenführung verschiedener, bis dahin ungeklärter Stoffwechselabweichungen bei Schizophrenie, u.a. verminderte Arachidonsäure-Verfügbarkeit, erhöhte PLA₂-Aktivität, Veränderungen im Membranphospholipidprofil und Störung der Prostaglandinsynthese (Horrobin 1998).

Die Phospholipide haben eine kardinale Bedeutung beim Aufbau zellulärer Strukturen, sind an wichtigen inter- und intrazellulären Kommunikationsvorgängen beteiligt und an verschiedenste Stoffwechselwege gekoppelt. Die Lipide, welche den biochemischen Grundbaustein aller neuronalen und nicht-neuronalen Zellen darstellen, bestehen zu über 43% aus Phospholipiden (Berger et al. 2002). Die Myelinscheiden der weißen Substanz bestehen fast ausschließlich aus Phospholipiden. Es lag daher nahe, die Biochemie der Phospholipide als Target für die Untersuchungen von gestörten Interaktionen zwischen Schlüsselregionen

von Wahrnehmung, Denken, Fühlen und Handeln zu wählen (Horrobin 1998). Für die vorliegende Untersuchung wurde der Zugang zum Stoffwechsel der Phospholipide über die ^{31}P -Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie (^{31}P -MRS) gewählt.

Die MRS ist eine Technik, mit der nichtinvasiv und in vivo metabolische Profile im Gehirn darstellbar sind. Es ist möglich, spezifische chemische Verbindungen als Peak im MRS Spektrum zu quantifizieren. Bei der Schizophrenieforschung hat sowohl die Protonenspektroskopie (^1H -MRS) als auch die Phosphorspektroskopie (^{31}P -MRS) Anwendung gefunden, um biochemische Grundlagen gestörter neuronaler Funktion zu erklären. Beide Techniken erlauben jeweils die Beurteilung verschiedener, funktionell charakteristischer, biochemischer Metabolite. Mit der hier angewendeten ^{31}P -MRS lassen sich sowohl Aussagen über die Phospholipide als auch über die energiereichen Phosphate machen. Über 40 Publikationen zwischen 1991 und 2006 zeigen die enormen Bemühungen, durch in vivo Phosphorspektroskopie hirnmetabolische Prozesse abzubilden und auf diese Weise pathophysiologisch bedeutsame Abläufe der Schizophrenie zu erfassen (Keshavan et al. 2000, Stanley et al. 2000, Fukuzako 2001). Die Studien zeigen weitgehend übereinstimmend eine verminderte Konzentration von Phospholipidvorstufen (Phosphomonoester, PME) in frontalen (Keshavan et al. 1991, Pettegrew et al. 1991, Stanley et al. 1994, Stanley et al. 1995) und (weniger konsistent) auch in temporalen Hirnregionen (Fukuzako et al. 1999). Bezüglich der Phospholipidabbauprodukte (Phosphodiester, PDE) berichten drei Arbeitsgruppen über eine erhöhte Konzentration in den frontalen Hirnregionen (Keshavan et al. 1991, Pettegrew et al. 1991, Stanley et al. 1994, Stanley et al. 1995). Interpretiert werden diese Veränderungen als ein beschleunigter Membranphospholipidumsatz im Frontalhirn während der Anfangsphase der Erkrankung. Neuere Studien haben wiederholt verringerte Konzentrationen von Phospholipidvorstufen und -abbauprodukten bei Neuroleptika-naïven Ersterkrankten gezeigt, was außerdem für einen gestörten Membranaufbau spricht (Volz et al. 2000, Yacubian et al. 2002).

Seit die 2D-CSI Technik zur Verfügung steht, ist es auch möglich, gleichzeitig in verschiedenen Hirnregionen die regionale Verteilung der Metabolitkonzentrationen zu untersuchen. Auf diese Weise wurde in der eigenen Arbeitsgruppe ein gestörter Phospholipidmetabolismus nicht nur in frontalen Regionen, sondern auch in Basalganglien, Temporallappen und Cerebellum gefunden (Volz et al. 2000). Ferner wurde eine Beteiligung der weißen Substanz an der Pathogenese der Schizophrenie nachgewiesen (Davis et al. 2003, Kanaan et al. 2005, Kubicki et al. 2007). Bezüglich des Energiemetabolismus lassen sich mit der ^{31}P -MRS hauptsächlich Adenosintriphosphat (ATP), die wichtigste energieübertragende

Verbindung für alle Synthese- und Membrantransportprozesse, anorganisches Phosphat (Pi), ein Endprodukt der oxidativen Phosphorylierung und Phosphokreatin (PCr), ein metabolisch labiles energiereiches Phosphat, welches als schnell verfügbare Energiereserve der Zelle dient, nachweisen. Diese drei Verbindungen stehen miteinander im Gleichgewicht und charakterisieren den energetischen Zustand der Zelle (Stanley et al. 2000, Fukuzako 2001). Es wird angenommen, daß der neuronale Energiemetabolismus mit der Aktivität der Ionenpumpen an den Synapsen korreliert und somit proportional zur neuronalen Aktivität ist. Der Energiemetabolismus hat aber auch eine wichtige Schnittstelle mit dem Phospholipid-Metabolismus, da die Synthese von Phospholipiden die energiegebundene Aktivierung (Phosphorylierung) von Phospholipidvorstufen erfordert. Daher repräsentieren die energiereichen Phosphate auch die Fähigkeit der Zelle, die Stabilität und Integrität phospholipidhaltiger Strukturen aufrecht zu erhalten. Empirische Befunde bei unmedizierten und erkrankten schizophrenen Patienten sind auch hier z.T. noch heterogen (Fukuzako 2001). Eine Studie der eigenen Arbeitsgruppe konnte bei unmedizierten Schizophreniepatienten eine verminderte PCr- und ATP-Konzentration im Frontalhirn zeigen, was als Zeichen eines erhöhten Energiebedarfes oder einer gestörten Energiebereitstellung gedeutet wurde (Volz et al. 2000).

In der Zusammenschau unterstützen ^{31}P -MRS Befunde die Beteiligung des Phospholipidmetabolismus an der zur Schizophrenie führenden pathophysiologischen Kaskade. Unklar ist hingegen das Ausmaß der beteiligten Regionen, die Einbeziehung grauer und weißer Substanz, die zeitliche Dimension der Veränderung und die Assoziation zur phänomenologischen Ausprägung der Erkrankung. Um diesen Fragestellungen nachzugehen, wurden unmedizierte, schizophrene Patienten und gesunde, parallelisierte Kontrollen mit einer ^{31}P -MRS Methode in 2D-Design, d.h. ohne vorausgewählte Targetregion, untersucht.

1.2. ZIELSETZUNG

Das 2D-CSI ist eine adäquate Methode, um gleichermaßen biochemische und funktionelle Abweichungen in Regionen, welche durch morphometrische Studien (McCarley 1999, Pearlson und Marsh 1999, Shenton et al. 2001) aufgezeigt wurden, aufzudecken und etwaige Verbindungen dieser Abweichungen zur schizophrenen Psychopathologie zu untersuchen. Deshalb wurden in der vorliegenden Arbeit 31 unmedizierte (12 Neuroleptika-naïv und 19 Neuroleptika-frei) schizophrene Patienten und 31 nach Alter und Geschlecht parallelisierte gesunde Kontrollen mittels 2D-CSI untersucht.

Ziel ist es, die Verteilung metabolischer Abweichungen u.a. im lateralen und medialen Präfrontalkortex, im Thalamus, den Basalganglien, dem Hippocampus und dem Cerebellum zu untersuchen. Zusätzlich werden psychopathologische Testvariablen mit den metabolischen Alterationen korreliert, um der Hypothese nachzugehen, daß spezifische Veränderungen in bestimmten Hirnarealen zu bestimmten phänomenologischen Ausprägungen führen.

2. GRUNDLAGEN

2.1. SCHIZOPHRENIE

Die Schizophrenie gehört in die Hauptgruppe endogener Psychosen und repräsentiert eine der schwerwiegendsten psychiatrischen Erkrankungen. Kennzeichnend ist die Vielgestaltigkeit der Symptomatologie, der Neuropathologie und des Verlaufs. Charakteristische Symptome sind Wahn, Halluzinationen, formale Denkstörungen, Ich-Störungen, Affektstörungen und psychosomatische Störungen (Möller 2003).

2.1.1. Historie

Die moderne Schizophrenieforschung ist undenkbar ohne die herausragende Pionierarbeit von Emil Kraepelin. Ihm gelang es 1896 hinter der großen Vielfalt psychischer Symptome gemeinsame Merkmale zu erkennen und ein Krankheitsbild zu definieren, das er als *Dementia praecox* bezeichnete (Zilboorg und Henry 1941). Er vermutete das ursächliche Prinzip der Erkrankung in einer Alteration kortikaler Neurone und wies damit bereits einen Weg zu einem biologischen Erklärungsansatz, wie er auch in der vorliegenden Arbeit zum Ausdruck kommt. Dabei gelang es Kraepelin auch, die *Dementia praecox* von den manisch-depressiven Krankheiten (heute: bipolare, affektive Psychosen) abzugrenzen.

Erst 1911 prägte Eugen Bleuler den Krankheitsbegriff der Schizophrenie, der bis heute Gültigkeit hat. Der Grund dafür war, daß ihm weder die irreversible Störung des Denkens noch der frühe Krankheitsbeginn als obligate Merkmale erschienen. Stattdessen differenzierte er Subtypen der Erkrankung mit typischen Symptomkonstellationen, beispielsweise die *Schizophrenia simplex*. Damit nahm er die heutzutage geläufige Ansicht von der Schizophrenie als Oberbegriff einer heterogenen Gruppe von psychiatrischen Syndromen voraus (Bleuler 1911).

Seit Kraepelin und Bleuler hat jede Psychiatergeneration versucht, die Symptomatik besser abzugrenzen und das Krankheitsbild genauer zu definieren. Im Ergebnis einer aufwändigen Neukonzeptualisierung und Operationalisierung wird die Schizophrenie heute in der ICD-10 (International Classification of Diseases, gegenwärtig in der 10.Auflage) klassifiziert. Die nachfolgend aufgeführten diagnostischen Kriterien und Klassifikationen liegen auch der vorliegenden Arbeit zugrunde.



Abbildung 1:
Emil Kraepelin.

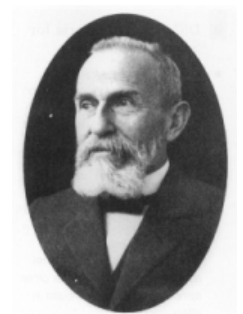


Abbildung 2:
Eugen Bleuler.

2.1.2. Diagnose der Schizophrenie

Die Diagnose einer Schizophrenie wird heute klinisch gestellt. Sie beruht auf einer Übereinkunft, wonach eine definierte klinische Symptomatologie für einen bestimmten Zeitraum vorliegen muß. Ein wie auch immer gearteter „Test“, mit dem die Diagnose objektiv zu sichern wäre, existiert bisher nicht. Die auch in dieser Studie verwendeten psychopathologischen Kriterien und diagnostischen Regeln für die Diagnose der Schizophrenie nach ICD-10 zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: allgemeine diagnostische Kriterien für Schizophrenie nach ICD-10.

Mindestens eines der folgenden Merkmale
<ol style="list-style-type: none"> 1. Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug oder Gedankenausbreitung, 2. Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten bezüglich Körper- oder Gliederbewegungen, bestimmte Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen und Wahnwahrnehmungen, 3. kommentierende oder dialogische Stimmen, die über den Patienten reden oder andere Stimmen, die aus bestimmten Körperteilen kommen, 4. anhaltender, kulturell unangemessener, bizarrer Wahn, wie der, das Wetter kontrollieren zu können oder mit Außerirdischen in Verbindung zu stehen
oder mindestens 2 der folgenden Merkmale
<ol style="list-style-type: none"> 5. anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, täglich während mindestens eines Monats, begleitet von flüchtigen oder undeutlichen Wahngedanken ohne deutliche affektive Beteiligung oder begleitet von lang anhaltenden überwertigen Ideen, 6. Neologismen, Gedankenabreißen, Zerfahrenheit oder Danebenreden, 7. katatone Symptome (Erregung, Haltungsstereotypien oder wächserne Biegsamkeit (Flexibilitas cerea), Negativismus, Mutismus, Stupor), 8. „negative“ Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte (es muß sichergestellt sein, daß diese Symptome nicht durch eine Depression oder eine neuroleptische Medikation verursacht werden)
sind für die Diagnose einer Schizophrenie erforderlich.
<ul style="list-style-type: none"> • Die Symptome müssen länger als einen Monat andauern. Währen sie nur kürzere Zeit, ist eine akute, schizophreniforme psychotische Störung zu diagnostizieren. • Schizophrenie soll nicht diagnostiziert werden bei ausgeprägten depressiven oder manischen Symptomen, es sei denn die schizophrene Symptomatik wäre der affektiven vorausgegangen. • Gehirnerkrankungen, Intoxikationen, Drogeneinfluß oder Entzugssyndrome sind auszuschließen.

Bei der in dieser Studie untersuchten Population handelt es sich um Patienten mit einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie. Für die Diagnose müssen, zusätzlich zu den allgemeinen Kriterien, die Halluzinationen oder Wahnphänomene vorherrschen. Verflachter oder inadäquater Affekt, katatone Symptome oder Zerfahrenheit dürfen nicht das klinische Bild dominieren, können aber in leichter Form vorhanden sein.

2.1.3. Klinische Erscheinungsbilder

Die Klassifikation schizophrener und verwandter Psychoseformen nach ICD-10 ist Tabelle 2 zu entnehmen. Die klassischen Unterformen wie paranoide, hebephrene und katatone Schizophrenie sowie die Schizophrenia simplex finden sich in klinischen Populationen in unterschiedlicher Häufigkeit. Die paranoide Form überwiegt bei weitem mit ca. $\frac{2}{3}$ der Fälle. Die verschiedenen Formen stellen klinische Prägnanztypen dar, die sich am psychopathologischen Querschnittsbefund und an Verlaufsbesonderheiten orientieren, ohne daß ihnen bisher eine sichere ätiologische Eigenständigkeit oder Verlaufsspezifität zuzuschreiben wäre. Häufig kann eine Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis keiner dieser Formen eindeutig zugeordnet werden. Es gibt viele Mischformen und Überschneidungen (Berger 2004).

Tabelle 2: Klassifikation der Schizophrenien nach ICD-10.

F20	Schizophrenie
F20.0	paranoide Schizophrenie
F20.1	hebephrene Schizophrenie
F20.2	katatone Schizophrenie
F20.3	undifferenzierte Schizophrenie
F20.4	postschizophrene Depression
F20.5	schizophrenes Residuum
F20.6	Schizophrenia Simplex
F21	schizotype Störung
F22	anhaltende wahnhaftige Störung
F23	vorübergehende akute psychotische Störung
F24	induzierte wahnhaftige Störung
F25	schizoaffective Störung
F28	andere nichtorganische psychotische Störung
F29	nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychosen

Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei der in dieser Studie untersuchten Population um Patienten mit einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie. Das wesentliche Merkmal dabei ist das Auftreten von Wahnvorstellungen und ausgeprägten Halluzinationen, die aber nicht immer mit gleicher Intensität vorhanden sein müssen. Akustische Halluzinationen (z.B. imperative oder kommentierende Stimmen) kommen zu 80% vor. Dominierend ist die Positivsymptomatik, Negativsymptome treten in den Hintergrund. Es werden alle Verlaufsformen beobachtet (Berger 2004).

Die Einteilung der Schizophrenie nach Positiv- und Negativsymptomatik stammt ursprünglich aus der englischen Psychiatrie. Vor allem unter Betrachtung der Wirksamkeit von Psychopharmaka findet sie aber auch heutzutage wieder Verwendung (siehe Tabelle 3). Bei ein- und demselben Patienten treten üblicherweise sowohl positive als auch negative

Symptome auf. Rein positive und rein negative Verläufe sind zwar beschrieben, treten aber extrem selten auf. Negative Symptome können durch akut auftretende, intensive, positive Symptome verdeckt werden. Aber auch umgekehrt können positive Symptome durch schwerste Apathie, Sprachverarmung oder sozialen Rückzug oftmals überhaupt nicht zum Ausdruck gebracht werden (Marneros et al. 1995).

Tabelle 3: Einteilung der Schizophrenie nach Positiv- und Negativsymptomatik.

Symptomgruppe	Symptome	Kennzeichen
Positiv-, Plus- oder produktive Symptomatik Symptome, die zusätzlich zum Erleben Gesunder auftreten	Halluzinationen Wahn oder Paranoia Ich-Störungen	Erleben von Sinneswahrnehmungen ohne reale Grundlage; krankhaft falsche Beurteilung der Realität; Grenzen zwischen dem "Ich" und der "Umwelt" werden als durchlässig empfunden
Minus- oder negative Symptomatik Symptome, die gegenüber dem Erleben Gesunder Defizite darstellen	Affektverflachung Apathie Alogie Anhedonie Aufmerksamkeitsstörungen	gefühlsmäßige Verarmung, die zu sozialem Rückzug und Verlust der sozialen Bindungen führen kann; Mangel an Energie und Antrieb; Verarmung der Sprache; Unfähigkeit, Freude zu empfinden; Beeinträchtigung der Konzentrationsfähigkeit
sonstige Symptomatik	formale Denkstörungen psychomotorische Störungen	verlangsamtes, beschleunigtes, desorganisiertes oder verzerrtes Denken; Verschmelzung verwandter Worte; Wortneuschöpfungen; Zerfahrenheit oder Gedankenabreißen; Bewegungslosigkeit bei voll erhaltenem Bewusstsein; Erregungszustände

2.1.4. Epidemiologie

Angaben zur Epidemiologie sind nur unter dem Vorbehalt methodologischer Schwierigkeiten möglich. Diese Tatsache beruht darauf, daß in verschiedenen Ländern trotz operationalisierter Methoden unterschiedliche Krankheitskonzepte und -kriterien bestehen, was die Erhebung vergleichbarer Zahlen erschwert.

Die Anzahl neuer Krankheitsfälle pro Jahr, bezogen auf die jeweilige Population, beträgt zwischen 0,1% und 0,4% (je nach enger oder weiter Schizophreniedefinition). Die Prävalenz, bezogen auf 1000 Menschen der Allgemeinbevölkerung, beträgt 1,4 – 4. Das Lebenszeitrisiko, also das Risiko zwischen dem 18. und 45. Lebensjahr an einer Schizophrenie zu erkranken, liegt bei etwa 1% (Gastpar et al. 2003).

62% der Männer und 47% der Frauen erkranken bereits vor Erreichen des 25. Lebensjahres. Männer sind beim Auftreten der ersten unspezifischen Krankheitszeichen und der ersten schizophrenen Symptome etwa 3 bis 4 Jahre jünger als Frauen. Dies hat eine erhebliche Auswirkung auf die Prognose: Während Männer häufig im Anschluß an die Pubertät bzw. vor dem Abschluß der Ausbildung betroffen sind, sind Frauen bei Erkrankungsbeginn bereits berufstätig und leben in einer stabilen Partnerschaft. Frauen haben somit insgesamt eine bessere prämorbidie Ausgangssituation (Häfner et al. 1998). Weitere geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen bezüglich Verlauf, Hospitalisierungsdauer und Ansprechen auf Neuroleptika, wobei im Durchschnitt wieder die weiblichen Patienten im Vorteil sind (Nasrallah und Smeltzer 2003). Als mögliche Ursache dieser epidemiologischen Besonderheit wird ein protektiver Einfluss weiblicher Geschlechtshormone diskutiert (Häfner et al. 1998, Seeman und Lang 1990).

Das kumulative Lebenszeitrisiko, berechnet bis zum Alter von 60 Jahren, ist dagegen für beide Geschlechter gleich (Gastpar et al. 2003). Weitere epidemiologische Studien haben ergeben, daß der Verlauf in Entwicklungsländern günstiger ist als in westlichen Industrienationen. Weiterhin ist der Verlauf in ländlichen Regionen günstiger als in städtischen Regionen. Dabei ist unklar, inwieweit postnatale Einflüsse auf die Ausprägung der Erkrankung Einfluß nehmen (van Os et al. 2004). Schichtspezifische Manifestations- und Verlaufsbesonderheiten finden sich nicht. Allerdings kann es bei ungünstigem Verlauf zu einem sozialem Abstieg kommen (Drift – Hypothese), was die höhere Prävalenz in den unteren sozialen Schichten erklärt (Häfner et al. 2003).

2.1.5. Verlauf und Prognose

Die Schizophrenie erweist sich bezüglich ihres Verlaufs überwiegend als schwerwiegende psychiatrische Erkrankung. Der paranoid-halluzinatorische Subtyp tritt mit der ersten psychotischen Episode zumeist im Verlauf des dritten Lebensjahrzehntes auf. Nicht immer, aber in der Mehrzahl der Fälle, geht eine Prodromalphase voraus, die einige Monate bis viele Jahre andauern kann (Gastpar et al. 2003).

Häufige in dieser Phase beobachtete Auffälligkeiten sind schwindendes Engagement in der Schule oder bei der Arbeit, Vernachlässigung der Körperhygiene und der Kleidung, ungewohnte Launenhaftigkeit oder Wutausbrüche sowie sozialer Rückzug mit emotionaler Distanzierung von der Familie und Ignorierung oder Zurückweisung von Freunden. Eltern und Lehrer schätzen dies nicht selten als unbequeme Aspekte der Entwicklung zum Erwachsensein ein.

In der ABC (Age, Beginning, Course) Studie zur Schizophrenie, einer großangelegten epidemiologischen Studie mit n=232 ersterkrankten Schizophrenen, wurde hinsichtlich des Frühverlaufs gezeigt, daß 73% der Schizophrenen mit unspezifischen oder negativen, 20% mit negativen und positiven und nur 7% mit positiven Symptomen begannen (Häfner et al. 2003). Bezüglich ihrer Präsenz und Entwicklung in der Zeit vor der Klinikaufnahme zeigte sich, daß die Negativsymptomatik häufig über viele Jahre vorhanden war, zunächst relativ langsam und mit zunehmender Annäherung an die Erstaufnahme immer rascher (exponentiell) zunahm. Gegenüber der Negativ- setzte die Positivsymptomatik mit deutlicher Verzögerung ein.

Nur 18% der Schizophrenen zeigten einen akuten Beginn mit Auftreten der ersten Symptome innerhalb eines Monats, wohingegen 68% einen langsamen Beginn mit Auftreten der ersten Symptome über ein Jahr vor der ersten Klinikaufnahme zeigten (Häfner et al. 2003). Die durchschnittliche Länge der Prodromalphase, also die Zeit zwischen den ersten Krankheitszeichen und der ersten Positivsymptomatik, liegt bei 5 Jahren.

Die mit der Erstmanifestation florider psychotischer Symptome eingeleitete aktive Erkrankungsphase kann durch das Persistieren positiver Symptome gekennzeichnet sein (Typus des kontinuierlichen Verlaufs). In der Mehrzahl findet sich aber ein Wechsel von psychotischen Exazerbationen und Remissionen. Dabei sind die Remissionen nicht immer komplett, und es findet sich eine (nicht unbedingt irreversible) Residualsymptomatik, häufig in Form einer ausgeprägten Negativsymptomatik. Die Patienten der vorliegenden Studie befanden sich ausschließlich in der Akutphase der Erkrankung, hatten bisher maximal 2 Episoden erlitten und wiesen in unterschiedlicher Gewichtung sowohl positive als auch negative Symptome auf.

Durch die heutigen Behandlungsmöglichkeiten ist die Prognose, wie zu erwarten, günstiger als es noch Kraepelin in seiner Beschreibung der Dementia praecox fand (Kraepelin 1911). Die verfügbare Medikation vermag den Patienten nunmehr einige der Symptome zu erleichtern, allerdings gelingt damit keine Heilung der Schizophrenie, eine Prophylaxe existiert nicht. Weiterhin sprechen nicht alle Patienten auf die neuroleptische Therapie an. Etwa 20% bis 30% der Patienten erreichen keine Besserung auf das zuerst verabreichte Neuroleptikum (Möller 2003). Bis heute nimmt die Krankheit noch bei mehr als 50% der Betroffenen einen ungünstigen Verlauf mit Rezidiven und Residualsymptomatik, sowie erheblichen Störungen der sozialen Integration (Möller 2003). Jeder 10. Patient, der mit der Diagnose einer schizophrenen Psychose mindestens einmal stationär behandelt wurde, verstirbt durch Suizid (Berger 2004).

2.1.6. Ätiologie

Die Geschichte der modernen Schizophrenieforschung geht auf die grundlegende Feststellung W.Griesingers (1817-1869) zurück, daß psychische Krankheiten als Erkrankung des Gehirns zu betrachten sind. Er gelangte über die Überzeugung, daß die unsterbliche Seele nicht erkranken könne, zu einer naturwissenschaftlichen Interpretation psychischer Erkrankungen. Emil Kraepelin unterteilte in seinem 1883 erschienenen „Compendium der Psychiatrie“ die Ursachen schizophrener Störungen in äußere und innere (Tabelle 4).

Tabelle 4: Ursachen schizophrener Störungen (Kraepelin 1883).

Äußere Ursachen
<ul style="list-style-type: none"> - körperliche Ursachen (Hirnkrankheiten, Nervenkrankheiten, allgemeine Erkrankungen, Vergiftungen, Organerkrankungen, Gravidität, Wochenbett und Laktation), - psychische Ursachen (Gefangenschaft, Krieg, Überanstrengung)
Innere Ursachen (Prädisposition)
<ul style="list-style-type: none"> - Allgemeine Prädisposition (Lebensalter, Geschlecht, Rasse und Nationalität, Kultur, Beruf, Zivilstand, politische / religiöse Bewegungen, kosmische und tellurische Einflüsse), - Individuelle Prädisposition (Erblichkeit, Entwicklungsstörungen, Erziehung)

Eugen Bleuler schrieb in seinem 1891 erschienenen Artikel „Die Behandlung der Geisteskranken im Privathaus“: „Man unterscheidet zweierlei Ursachen: Die Anlage (Disposition) zur Krankheit, die gleichsam im Verborgenen schlummert, und dann die Gelegenheitsursache, welche die Krankheit zum Ausbruch bringt. Je größer die Disposition zur Geisteskrankheit ist, umso geringer kann die Gelegenheitsursache sein... Die Disposition zu den Geisteskrankheiten ist gewöhnlich angeboren und fast immer ererbt.“ Diese revolutionierenden Gedanken spiegeln sich im Grundsatz auch in dem aktuell dominierenden Konzept einer multifaktoriellen Ätiologie der Schizophrenie wider. Dabei trägt die genetische Disposition zusammen mit somatischen, individualpsychologischen und sozialen Faktoren zur Krankheitsmanifestation bei. Keiner dieser Faktoren kann für sich allein genommen die Entstehung schizophrener Erkrankungen erklären. Die zum Verständnis der Arbeit relevanten, aktuellen Konzepte der Schizophrenieentstehung sollen im folgenden Kapitel kurz dargestellt werden.

2.1.7. Vulnerabilitäts-Stress-Modell

In der gegenwärtigen Literatur sind zahlreiche Risikofaktoren belegt, die zur Entstehung der Schizophrenie beitragen. So zeigte sich in zahlreichen Studien bei schizophrenen Patienten eine erhöhte Rate von Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, wie z.B. Präeklampsie, Rhesusfaktorunverträglichkeit, Mangelernährung der Mutter während der Schwangerschaft, Hypoxie während der Geburt oder eine Frühgeburt (Jones und Cannon 1998). Weiterhin werden in den Wintermonaten etwa 10% mehr spätere Patienten mit Schizophrenie geboren als im Sommer. Zurzeit wird eine erhöhte Infektionsrate im Herbst und Winter in Städten und das damit verbundene Risiko maternaler Infektionen als Erklärung favorisiert (Mortensen et. al 1999). Weiterhin spielt die Genetik bei der Entstehung der Schizophrenie eine wichtige Rolle. Diese Annahme basiert auf Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien, aus denen klar hervorgeht, daß das Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, eng mit dem Verwandtschaftsgrad zu einem erkrankten Familienmitglied korreliert (Kohn und Lerer 2002). Die Konkordanzraten für monozygote Zwillinge liegen bei 45% - 50%, die für dizygote dagegen bei ca. 17% (Gottesmann 1991). Der genaue Mechanismus der Vererbung ist nicht bekannt. Molekulargenetische Untersuchungen konnten verschiedene Genorte mit schizophrener Erkrankung in Verbindung bringen, jedoch zeichnete sich kein spezifisches genetisches Muster ab. Aufgrund der phänotypischen Befunde besteht jedoch kein Zweifel an einem Erbfaktor (Kohn und Lerer 2002). Dieser macht allerdings nicht die Ätiologie insgesamt aus, was sich auch an den unvollständigen Konkordanzraten monozygoter Zwillinge zeigt. Bei ausschließlicher Erbbedingtheit wäre eine vollständige Konkordanz eineiiger Zwillinge zu erwarten. Dennoch wird die Erbanlage heute als bestimmender Faktor einer individuell verschiedenen Disposition (Vulnerabilität) angesehen, welche auch bei noch nicht erkrankten Personen zu bestimmten neuropsychologisch nachweisbaren Symptomen, sogenannten Basissymptomen (Huber 1986), führen kann. Bis zur völligen Ausreifung des Gehirns können die durch die Vulnerabilität bedingten Basissymptome kompensiert werden. In der Adoleszenz oder später kann es dann bei hinzukommenden psychosozialen Belastungen - oder bei starker Vulnerabilität auch spontan ohne diese - zum Ausbruch der schizophrenen Psychose kommen, wie es in Abbildung 3 dargestellt ist. Man nennt dies das Vulnerabilitäts-Stress-Modell (Nüchterlein und Dawson 1984).

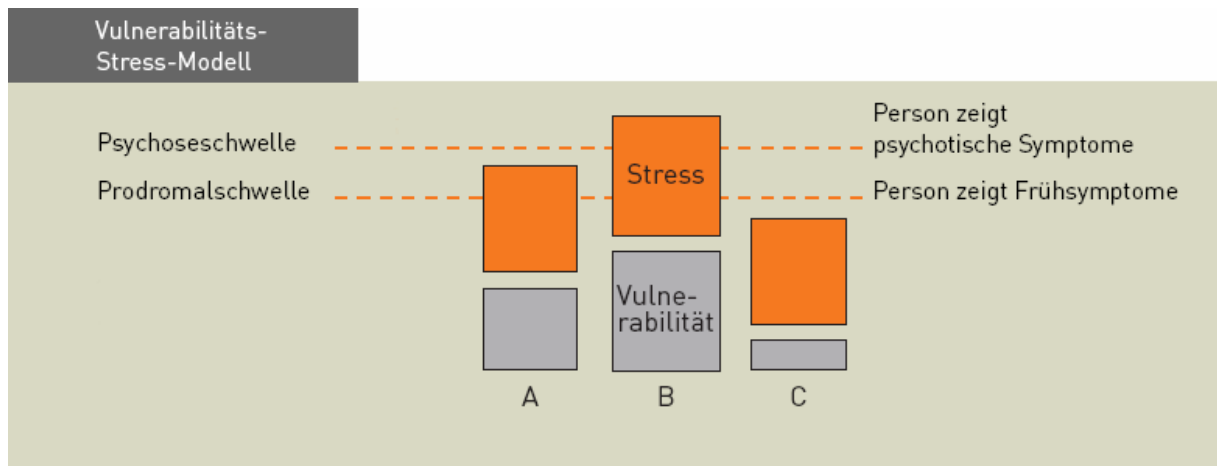


Abbildung 3: Vulnerabilitäts-Stress-Modell. Modifiziert nach Stieglitz und Vauth 2005.

Person A reagiert auf die Summe der individuellen Belastungen mit Frühsymptomen, Person B mit psychotischen Symptomen und Person C bleibt gesund. Das Ausmaß des individuellen Stresses ist bei allen drei Personen gleich, wohl aber unterscheidet sich die Vulnerabilität, da die biologischen Voraussetzungen bei jedem Menschen verschieden sind.

2.1.8. Pathogenese

Die beschriebene Vulnerabilität kann mit der Entstehung hirnstruktureller, neurophysiologischer bzw. biochemischer Alterationen einhergehen. Nach dem Entwicklungsmodell der Schizophrenie gehen diese Abweichungen auf pränatale Störungen der Hirnentwicklung zurück. Dies führt zu funktionellen Störungen in neuronalen Kreisläufen, wodurch die Basis für die spätere Entstehung einer Schizophrenie geschaffen wird (Woods 1998). Für eine zerebrale Entwicklungsstörung im Embryonal- oder Fetalstadium sprechen verschiedene Befunde. Zytoarchitektonische Auffälligkeiten in verschiedenen Hirnregionen, z.B. die veränderte Position von Neuronen im präfrontalen Kortex, sprechen für eine Migrationsstörung in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft (Akbarian et al. 1993, Beckmann und Jakob 1994). Ein weiterer, oftmals replizierter, post mortem Befund an den Hirnen Schizophrener ist die fehlende Astroglie (Falkai et al. 1999). Eine Glieose gilt als Marker für den Nervenzelltod bei neurodegenerativen Erkrankungen. Da die gliöse Reaktion erst im zweiten Trimenon auftritt, könnte die fehlende Glieose auf einen Prozess im ersten Trimenon hinweisen (Norman 1996). Die bereits bei Ersterkrankten vorliegenden morphologischen Veränderungen und die subtilen motorischen, kognitiven und emotionalen Auffälligkeiten im Kindesalter bei später schizophren erkrankten Patienten sowie die epidemiologisch gesicherten, gehäuften Geburtskomplikationen sind weitere Beispiele für eine mögliche Störung der neuronalen Entwicklung. Dabei gilt es als unwahrscheinlich, daß bereits bei der sehr frühen Neurogenese, also der Ausbildung des Neuralrohres, eine Störung

auftritt, da bisher keine Verbindung zwischen Neuralrohrdefekten (z.B. spina bifida) und Schizophrenien berichtet wurde. Wahrscheinlicher ist, daß Prozesse wie Apoptose, neuronale Migration und synaptische Proliferation, welche während des zweiten Trimenons beginnen, in der Schizophrenieentstehung eine Rolle spielen (Keshavan 1999). Die Manifestation der Erkrankung im frühen Erwachsenenalter wird dadurch erklärt, daß zu diesem Zeitpunkt die kortikale Reifung mit verschiedenen Vorgängen wie der Synapsenbildung und -eliminierung (pruning) abgeschlossen wird und daher subtile strukturelle Läsionen und Funktionsdefizite manifest werden. Darüber hinaus sind auch Pruning-Prozesse selbst Störungen unterworfen und tragen unter den erheblichen Generationsaufgaben der Adoleszenz und des frühen Erwachsenenalters zur Krankheitsmanifestation bei (Feinberg 1990). Diese Annahme deckt sich auch mit Dyskonnektivitätsmodellen, bei denen Störungen im Zusammenspiel verschiedener Schlüsselregionen postuliert werden (Weinberger und Lipska 1995, Andreasen et al. 1998). Strukturelle Änderungen der Faserverbindungen zwischen frontalen und parieto-temporalen Sprachgebieten wurden beispielsweise mittels Diffusion Tensor Imaging (DTI) gezeigt, wobei die Alterationen in der weißen Substanz (welche bekanntlich die axonalen und dendritischen Verbindungen der Neurone untereinander repräsentiert) mit dem Auftreten von akustischen Halluzinationen assoziiert waren (Hubl et al. 2004). Eine Abnahme der funktionellen Interaktion verschiedener Hirnregionen bei Schizophrenen konnte in mehreren fMRT – Studien (funktionelle MRT) nachgewiesen werden (Lawrie et al. 2002).

Dem Entwicklungsmodell gegenüber stehen Befunde, die eher für einen neurodegenerativen Prozess sprechen. So wurde mittels struktureller Kernspintomographie, insbesondere für kortikale Areale, eine Zunahme der Atrophie im Verlauf der Erkrankung gezeigt (DeLisi et al. 1997, DeLisi et al. 2004). Weitere Studien zeigten eine Erweiterung der inneren Liquorräume, eine Volumenverminderung des Frontallappens oder auch eine Verminderung des Gesamthirnvolumens Schizophrener gegenüber gesunden Kontrollen bei zunehmender Krankheitsdauer, was ebenfalls für einen fortschreitenden pathophysiologischen Prozess spricht (Okubo et al. 2001). Die Ventrikelerweiterung bei Schizophrenen überschneidet sich allerdings mit der Varianz in der Normalbevölkerung.

Seit längerer Zeit wird versucht unter Zusammenführung der zahlreichen Einzelbefunde ein integratives biologisches Modell der schizophrenen Erkrankung zu entwickeln. Als biochemisches Korrelat von Hirnentwicklungs- und Hirnreifungsstörungen wurde 1994 durch David Horrobin die Membranlipidhypothese postuliert (Horrobin et al. 1994), welche aufgrund ihres integrativen Potentials bis heute maßgeblichen Einfluß auf die diesbezügliche Forschung ausübt.

2.1.9. Die Membranlipidhypothese

Mit der Membranlipidhypothese wird der Tatsache Rechnung getragen, daß Phospholipide für die strukturelle und funktionelle Intaktheit membrangebundener Abläufe im ZNS von fundamentaler Bedeutung sind. Sie sind sowohl in die Synthese von Membranstrukturen involviert (Bildung von Axonen und Dendriten, Knüpfung neuer synaptischer Verbindungen), als auch bei deren Abbau (Pruning). Phospholipide bestehen in ihrer Gesamtheit zu 30% - 60% aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Der Anteil dieser Fettsäuren am Trockengewicht des menschlichen Gehirns beträgt zwischen 15% und 30% (Peet 2002). Heute ist durch zahlreiche empirische und experimentelle Studien belegt, daß in Phospholipiden der Zellmembranen schizophrener Patienten signifikant geringere Mengen mehrfach ungesättigter Fettsäuren enthalten sind (Fenton et al. 2000). Eine relative Verarmung dieser Fettsäuren wurde nachfolgend in verschiedenen Geweben (u.a. post mortem Hirngewebe, Erythrozyten, Leukozyten) schizophrener Patienten gezeigt (Fenton et al. 2000, Yao et al. 2000). In vivo Untersuchungen des Membranlipidstoffwechsels wurden durch die Etablierung der ^{31}P -Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie möglich. Zahlreiche Untersuchungen sprachen im Hauptbefund für eine relative Zunahme an Membranabbau-Metaboliten und ein vermindertes Aufkommen an Membranlipid-Vorstufen in frontalen und (weniger konsistent) auch in temporalen Hirnregionen schizophrener Patienten (Keshavan et al. 2000, Stanley et al. 2000). Die Annahme eines verstärkten Membranabbaus wurde auch durch enzymkinetische Untersuchungen gestützt. Mehrere Arbeitsgruppen konnten eine Aktivitätssteigerung von Enzymen der Phospholipase A₂-Familie im Serum (Gattaz et al. 1987, Gattaz et al. 1990), in Thrombozyten (Gattaz et al. 1995, Ross et al. 1997) und in post mortem Hirngewebe (Ross et al. 1999) von schizophrenen Patienten zeigen.

Ausgehend von diesen Befunden und der im folgenden dargestellten Bedeutung der Membranlipide für alle membranassoziierten Proteine bzw. die verschiedenen Zellsignalsysteme, lassen sich viele krankheitsbedingte Erscheinungen durch Störungen im Phospholipidmetabolismus erklären. Da hirnstrukturelle und -funktionelle Abweichungen sowie Membranstoffwechselstörungen in einer Reihe von Studien bereits im Vorfeld oder Prodromalstadium schizophrener Erkrankungen bzw. bei genetischen Risikopersonen nachweisbar waren, wurden Veränderungen der Membranlipide mehr und mehr als biochemisches Korrelat einer genetisch bedingten Entwicklungsstörung des ZNS interpretiert (Horrobin 1998). Darüber hinaus lassen sich anhand der Membranlipidhypothese alternative Therapieansätze (z.B. die Gabe von essentiellen Fettsäuren zusätzlich zur neuroleptischen

Therapie) ableiten, für die es bereits erfolgversprechende Untersuchungsergebnisse gibt (Peet 2002, Peet und Stokes 2005).

Für die vorliegende Untersuchung wurde der Zugang zum Stoffwechsel der Phospholipide über die ^{31}P -Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie (^{31}P -MRS) gewählt. Zum besseren Verständnis der in der Literatur auftauchenden methodischen Herangehensweisen und des in dieser Studie verwendeten Untersuchungsansatzes, folgt im nächsten Kapitel ein Überblick über die Grundlagen der MR-Spektroskopie, die mit dieser Technik erfaßbaren Metabolite und deren physiologische Funktionen im menschlichen Organismus.

2.2. MAGNETRESONANZSPEKTROSKOPIE

Die Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) ist ein nichtinvasives Verfahren zur Beschreibung biochemischer Vorgänge im lebenden Gewebe.

Die physikalischen Grundlagen ähneln denen der strukturdarstellenden Magnetresonanztomographie (MRT). Die Magnetresonanz wird hierbei allerdings nicht zur Bilderzeugung, sondern zur Bestimmung zellulärer Metabolite und deren Umsatzraten benutzt. Die Möglichkeit, chemische Verbindungen zu detektieren, stand bei der Entwicklung der Magnetresonanz-Technik im Vordergrund des Interesses. Die kernmagnetische Spektroskopie ist also gegenüber der medizinischen MR-Bildgebung die ältere Methode (Reiser und Semmler 1992). Seit der Einführung der MRS ist diese Methode in bemerkenswerter Schnelligkeit weiterentwickelt worden. Das nachfolgende Kapitel soll einen Überblick über die physikalischen Grundlagen sowie über den methodischen Entwicklungsstand geben und hiermit dem Verständnis der in dieser Studie angewendeten Technik dienen.

2.2.1. Physikalische Grundlagen der Magnetresonanz

Wie der Name bereits nahelegt, beruht die Magnetresonanz auf einem Resonanzeffekt. Man kann ihn bei allen Atomkernen mit einer ungeraden Anzahl von Kernbausteinen (Nukleonen) bzw. mit einem Protonenüberschuß beobachten. Da der Kern des Wasserstoffatoms ^1H nur aus einem Proton besteht und aufgrund seiner Häufigkeit im menschlichen Organismus beziehen sich die nachfolgenden Erläuterungen zur Magnetresonanz der Einfachheit halber auf den Kern des Wasserstoffatoms. Der Wasserstoffkern, ein Proton also, dreht sich mit seiner positiven Elementarladung um die eigene Achse (dieser Eigendrehimpuls wird Kernspin genannt, *to spin* = sich drehen). Mit dem Kernspin ist immer ein magnetisches Moment μ verbunden, das proportional zum Gesamtdrehimpuls des Atomkerns ist. Man kann sich das magnetische Moment modellhaft als kleinen Elementarmagneten mit einem Nord- und einem Südpol vorstellen, der von einem kleinen Magnetfeld umgeben ist (Oestmann 2005).

Die Orientierung dieser „Elementarmagnete“ im Raum ist ungeordnet und es resultiert nach außen kein meßbares Magnetfeld. Wird nun ein äußeres Magnetfeld B_0 angelegt, in unserem Fall mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla, was etwa dem 30.000fachen des irdischen Magnetfeldes entspricht, richten sich die Kerne entlang der Magnetfeldachse aus (siehe Abbildung 4).

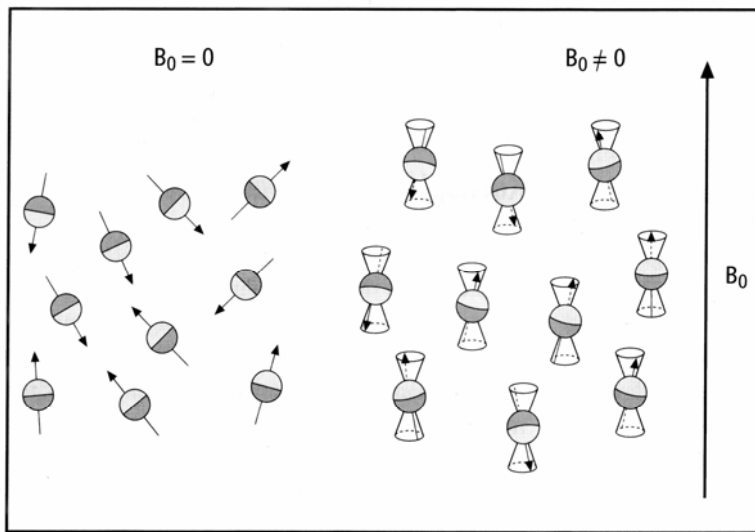


Abbildung 4: Ausrichtung der Kernspins ohne (links) und mit überlagertem Magnetfeld B_0 (rechts) (Braus 2005).

Die Kerne können sich gleichsinnig und entgegengesetzt zu den Feldlinien ausrichten. Hier stößt das Modell eines „Elementarmagneten“ an seine Grenzen, danach müßten sich alle Magnete gleich ausrichten. Da der Kernspin aber eine atomare Größe ist, gehorcht er den Gesetzen der Quantenmechanik. Die gleichsinnige Ausrichtung zu den Feldlinien ist die energiesparendste und wird von etwas mehr als der Hälfte der Kerne gewählt. Mit steigender Kraft des äußeren Magnetfeldes wird die entgegengesetzte Ausrichtung jedoch immer energieintensiver und damit unpopulärer. Der Anteil gleichsinnig orientierter Kerne nimmt zu und damit auch die Magnetisierung des untersuchten Volumens. Dieses innere Magnetfeld hat zunächst die gleiche Ausrichtung wie das äußere Magnetfeld. Seine Achse entspricht der des MR-Untersuchungstunnels, auch Z-Achse genannt (Oestmann 2005).

Zusätzlich zu ihrer eigenen Rotation beginnen die Kerne Präzessionsbewegungen auszuführen, sprich um die Achse des Magnetfeldes B_0 zu kreiseln (siehe Abbildung 5). Die Kreiselfrequenz entspricht der Resonanzfrequenz und wird nach dem irischen Physiker Sir Larmor auch Larmorfrequenz genannt.

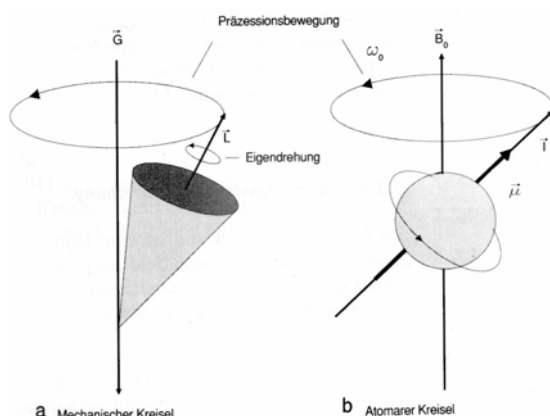


Abbildung 5: (a) Kreisel mit einem Drehimpuls (L) im Gravitationsfeld der Erde. In Analogie dazu kreiselt (präzediert) das Proton (b) mit seinem Spin in einem Magnetfeld (B_0) um dessen Feldlinien (Reiser und Semmler 1992).

2.2.2. Anregung der Kerne

Mit Kernspin und Präzession sind die Voraussetzungen für die Signalinduktion gegeben. Diese erfolgt über Hochfrequenzspulen, mit denen Energie entsprechend der Larmorfrequenz der Wasserstoffkerne eingestrahlt wird. Die Energieübertragung zur Anregung der Kerne erfolgt quer zur Z-Achse gepulst, d.h. zeitlich begrenzt (meist nur einige Millisekunden) und wiederholt in definierten Abständen (Repetitionszeit, TR).

Je länger und stärker dieser Hochfrequenz-Puls einstrahlt, desto stärker wird die Kreiselachse der Protonen vom Ausgangszustand abgelenkt. Für eine ganz bestimmte Zeitdauer und Stärke des Pulses wird dieser Winkel 90° . Da dies nicht nur für ein einzelnes, sondern synchron für viele Protonen gilt, beginnt das innere Magnetfeld von der Achse des äußeren Magnetfeldes abzuweichen. Es wird eine meßbare Quermagnetisierung in der XY-Ebene induziert. Diese Quermagnetisierung zerfällt (relaxiert) nach Beendigung der Anregung und kehrt in Abhängigkeit von der stofflichen Zusammensetzung in den Grundzustand zurück. Die Restmagnetisierung in der XY-Ebene wird nach einer bestimmten Zeit (Relaxationszeit) von Empfangsspulen gemessen (das gemessene Signal wird als freier Induktionszerfall bezeichnet, FID). Die Schnelligkeit, mit der die Protonen aus dem angeregten Zustand in den Grundzustand, den Feldlinien des äußeren Magnetfeldes B_0 entsprechend, zurückfallen, wird als Längsrelaxationszeit T_1 bezeichnet. Diese bezeichnet also die Zeit, in der die nach Anregung auf Null reduzierte Längsmagnetisierung wieder aufgebaut ist. Sie wird auch als Spin-Gitter-Relaxationszeit bezeichnet, da bei diesem Vorgang Energie vom Spin an das umgebende Atom-Gitter abgegeben wird. Ein Maß für die Stärke der Kopplung der magnetischen Momente untereinander ist die T_2 -Relaxationszeit, auch Spin-Spin-Relaxationszeit genannt. Dabei findet eine Energieübertragung zwischen dem Spin der einzelnen Atome in Abhängigkeit von der stofflichen Zusammensetzung statt. Diese bedingt eine Störung der Präzessionsbewegung mit Dephasierung der angeregten Protonen, so daß das Summensignal der Quermagnetisierung abnimmt. Die Zeit, in der das Summensignal auf Null abnimmt bezeichnet man als T_2 -Relaxationszeit. Typische Relaxationszeiten sind Tabelle 5 zu entnehmen.

Gewebe	T_1 in ms	T_2 in ms
Fett	260	84
weiße Substanz	790	92
graue Substanz	920	101
Liquor	3000	1400

Tabelle 5: Übersicht von Relaxationszeiten bei 1,5 Tesla im menschlichen Gewebe (Reiser und Semmler 1992).

2.2.3. Auslesung des MR-Signals

Voraussetzung für die Bildrekonstruktion ist die exakte Information über den Entstehungsort des MR-Signals. Die Ortsinformation wird durch Zusatzfelder (magnetische Gradientenfelder) zum äußeren Magnetfeld entlang der drei Raumrichtungen gewonnen. Diese Zusatzfelder sind im Vergleich zum Hauptfeld sehr klein und nehmen entlang der Raumachsen an Stärke zu, es werden Gradienten aufgebaut. Diese werden durch zusätzliche Widerstandsspulen des Magneten erzeugt. Durch die zusätzlichen Gradientenfelder ist das Gesamtmagnetfeld in jedem Volumenelement (Voxel) unterschiedlich.

Da die Frequenz, mit der sich ein Atom anregen läßt, von der Stärke des umgebenden Magnetfeldes abhängt, läßt sich mit Hilfe der Gradienten das zu untersuchende Volumenelement anwählen. Wird eine definierte Resonanzfrequenz eingestrahlt, werden also nur die Atomkerne angeregt, die sich an dem Ort befinden, in welchem das Magnetfeld die entsprechende Resonanzbedingung erfüllt. Geeignete Änderungen der Feldgradienten ermöglichen es, den Ort eines solchen Volumenelements, bei dem die Resonanzbedingung erfüllt ist, definiert zu verschieben und so den gewünschten Bereich abzutasten (Oestmann 2005). Die Zeit, die zwischen Anregung und Auslesung verstreicht wird als Echozeit (TE) bezeichnet.

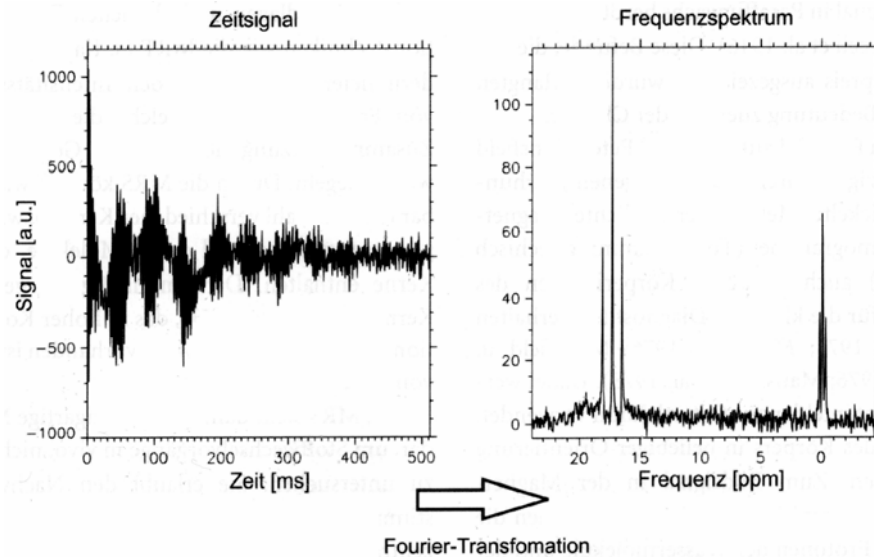
Die dabei verwendete Empfangsspule hat bei der Signalauslesung einen entscheidenden Einfluß auf das Signal-Rausch-Verhältnis und die resultierende Bildqualität. Das Rauschen entsteht unter anderem durch thermische Elektronenbewegungen in der Empfangsspule, sowie im Patienten selbst. Je näher die Empfangsspule am zu untersuchenden Areal positioniert ist, desto stärker ist das empfangene Signal. Somit verbessert sich das Signal-Rausch-Verhältnis bei geringer werdendem Abstand zwischen Empfangsspule und untersuchter Körperregion. In der Schizophrenieforschung werden verschiedene Spulentypen verwendet. Die Körperspule ist in das Gerät integriert und kann sowohl zum Senden als auch zum Empfangen von Signalen eingesetzt werden. Ihr Vorteil ist, daß sie eine große Bildgröße (Field of View, FoV) besitzt. Ein Nachteil der Körperspule ist jedoch ihre ungenügende Empfangsqualität bei hohen Auflösungen. Eine Verbesserung der Empfangsqualität wird durch Oberflächenspulen erreicht. Diese werden direkt an die zu untersuchende Körperregion gebracht. Durch das günstigere Signal-Rausch-Verhältnis ist eine höhere Auflösung möglich. Nachteil dieser Oberflächenspulen ist, daß sich die Signalintensität mit dem Abstand von der Spule verringert, so daß tiefergelegene Strukturen nur ungenügend abgebildet werden können. Eine Verbesserung der Signalqualität von Oberflächenspulen wird durch sogenannte Kopfspulen erzielt. Der Kopf des Patienten ist dabei in der Spule positioniert. Die Spule dient gleichzeitig

als Fixationshilfe um Bewegungsartefakte durch Kopfbewegungen zu vermeiden. Mit Hilfe von Kopfspulen ist es möglich mit einer hohen Auflösung auch tiefergelegene Strukturen des menschlichen Gehirns zu untersuchen (Krause und Müller-Gärtner 2003). Die Empfangsspulen sind bei modernen Geräten identisch mit den Sendespulen. Dies war auch bei der in dieser Arbeit verwendeten Kopfspule der Fall. Aus dem empfangenen Signal wird schließlich mittels komplexer Elektrotechnik ein Bild erstellt.

An dieser Stelle sei noch erwähnt, daß durch die verschiedenen Spulensysteme auch Schwierigkeiten bei der Interpretation der Untersuchungsergebnisse entstehen. So enthalten die mit Oberflächenspulen untersuchten Regionen des menschlichen Gehirns einen sehr hohen Anteil grauer Substanz und nur einen kleinen Anteil weißer Substanz. Das Gegenteil ist bei den Studien, welche Kopfspulen verwendeten, wie z.B. bei dieser Arbeit, der Fall. Die meisten Voxel enthalten vorzugsweise weiße Substanz. Dieser Unterschied ist entscheidend, da der Anteil der zu untersuchenden Metabolite zwischen grauer und weißer Substanz signifikant verschieden ist (Kilby et al 1990, Fukuzako et al 1994).

2.2.4. Grundlagen der MR-Spektroskopie (Chemical Shift)

Zelluläre Metabolite und deren räumliche Zuordnung zu messen ist mit dem Phänomen der Resonanzverschiebung (chemical shift) möglich: Atomkerne der gleichen Sorte (z.B. Phosphor, ^{31}P) haben nicht immer exakt die gleiche Resonanzfrequenz. Dies wird durch die jeweilige chemische Umgebung verursacht. Abhängig vom jeweiligen Bindungspartner (z.B. Kohlenstoff, Sauerstoff oder Stickstoff) sind die Protonen von unterschiedlichen Elektronenwolken umgeben. Diese Elektronen schirmen den Atomkern gegen das statische externe Magnetfeld ab, da sie ein eigenes, dem externen Feld entgegengesetzt gerichtetes Magnetfeld besitzen. Dieser Abschirmeffekt führt letztlich zu einer leichten chemischen Verschiebung (chemical shift) ihrer Resonanzfrequenz. Die Abweichung zur Resonanz des angeregten „reinen“ Atomkerns wird in „parts per million“ (ppm) angegeben (Mason 2003). Als Resultat erhält man nach der Anregung der Kerne ein aus verschiedenen Frequenzen bestehendes Zeitsignal, was durch eine mathematische Operation, die Fourier-Transformation, in ein Frequenzspektrum umgewandelt werden kann (siehe Abbildung 6). Jede der im Zeitsignal enthaltenen Komponenten stellt sich hier als Resonanzlinie bei der entsprechenden Frequenz dar. Die Fläche unterhalb einer Metabolitenkurve (Peak) ist proportional zur Anzahl der zum Signal beitragenden Kerne, die bei dieser Frequenz ihre Resonanz haben (Mason 2003).

**Abbildung 6:**

Zeitsignal und Frequenzspektrum nach Fourier-Transformation einer Modelllösung (Braus 2005).

Um die in vivo erfassten Spektren chemisch identifizieren zu können, verglich man sie mit in vitro MRS-Spektren, welche von Perchlorsäureextrakten aus gefrorenem Meerschweinchen- (Glonek et al. 1982), Ratten- bzw. Kaninchengewebe (Pettegrew et al. 1987) bei höheren Feldstärken aufgenommen wurden. Zusammen mit Untersuchungsergebnissen, die durch chemische Analysen (z.B. Dünnschichtchromatographie und pH-Titration) von diesen Hirngewebsextrakten gewonnen wurden, gelang letztlich die Zuordnung chemischer Verbindungen zu den Resonanzen im MRS-Spektrum.

Durch die MRS kann heute eine wachsende Anzahl verschiedener Isotope, vor allem aber Protonen (^1H), Phosphor (^{31}P), Kohlenstoff (^{13}C), Lithium (^7Li), Fluor (^{18}F) und Natrium (^{23}Na) gemessen werden, die jeweils ihr eigenes Anwendungsgebiet und ihre speziellen technischen Anforderungen besitzen. In dieser Studie wurde die ^{31}P -MRS eingesetzt. Aufgrund der relativen Häufigkeit von Phosphor im menschlichen Organismus ist die Sensitivität des Phosphor-Spektrums etwa 15mal kleiner als die des Wasserstoff-Spektrums. Trotz des verhältnismäßig schwachen Phosphor-Signals, ermöglicht die ^{31}P -MRS in vivo und nichtinvasiv Alterationen des Phospholipidstoffwechsels und des Energieumsatzes in bestimmten Bereichen des menschlichen Gehirns darzustellen (Pettegrew et al. 1991).

2.2.5. Metabolite des ^{31}P -Spektrums

Grundlage für die Interpretation des in vivo ^{31}P -MRS-Spektrums des menschlichen Kortex ist das bereits erwähnte in vitro ^{31}P -MRS-Spektrum des Perchlorsäureextraktes des Gehirnes der „Fisher 344“-Ratte (Pettegrew et al. 1987) bzw. des Meerschweinchens (Glonek et al. 1982), welches in Abbildung 7 dargestellt ist.

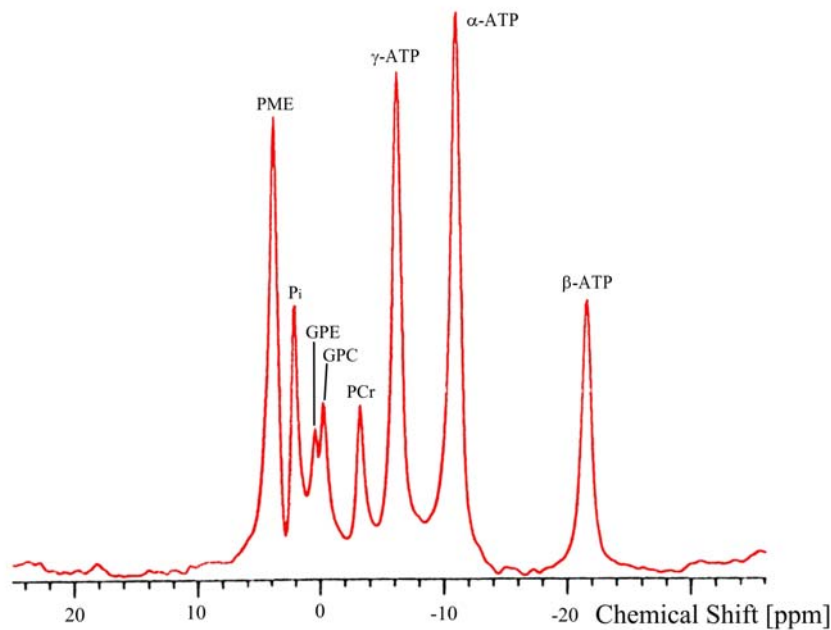


Abbildung 7:
in vitro ^{31}P -MRS-Spektrum des Perchlorsäureextraktes gefrorenen Meerschweingegehirns (Glonek et al. 1982).

Das ^{31}P -Spektrum kann in verschiedene Regionen eingeteilt werden, siehe dazu Tabelle 6. Prinzipiell können alle Daten aus Tabelle 6 dem in Abbildung 7 dargestellten Spektrum (bei entsprechender Vergrößerung) entnommen werden. Anzumerken ist allerdings, daß Abbildung 7 ein Phosphor-Spektrum zeigt, welches unter in vitro Bedingungen an einem 4,7 Tesla Gerät mit 30.000 Mittlungen aufgenommen wurde. Die sich daraus ergebende Verweildauer von mehreren Stunden im MR-Tomographen ist am Patienten unter in vivo Bedingungen nicht vertretbar. Daher sind nicht alle Daten der Tabelle unter in vivo Bedingungen zugänglich. Alle Verbindungen, welche tatsächlich in klinischen Studien abgebildet werden können, sind farblich hervorgehoben.

Tabelle 6: die Bestandteile des ^{31}P -MRS-Spektrums. Modifiziert nach Glonek et al. 1982.

Orthosphosphate (5 bis -1,5 ppm)	Phosphomonoester (PME)	<ul style="list-style-type: none"> • α-Glycerophosphat (α-GP, 4,29ppm) • L-Phosphoserin (PS, 3,89ppm) • Phosphorylethanolamin (PE, 3,84ppm) • Phosphorylcholin (PC, 3,33ppm) • anorganisches Phosphat (Pi, 2,63ppm) • kleinere Peaks von verschiedenen Zuckerphosphaten
	Phosphodiester (PDE)	<ul style="list-style-type: none"> • Glycerinphosphorylethanolamin (GPE, 0,81ppm) • Glycerinphosphorylcholin (GPC, -0,13ppm) • breite Komponente aus phosphorylierten Glykolipiden und Glykoproteinen
Guanidophosphate (-3,5 bis -5 ppm)		<ul style="list-style-type: none"> • Phosphokreatin (PCr, -3,12ppm) • Phosphoarginin
Polyphosphate (-5 bis -23 ppm)	Nukleotidtriphosphate (NTP) Im Säugergehirn besteht der überwiegende Teil der NTP aus Adenosintriphosphat (ATP; Summe aus α -ATP, β -ATP, und γ -ATP)	<ul style="list-style-type: none"> • γ-ATP (-5,80ppm) • β-ATP (-21,45ppm) • α-ATP (-10,92ppm)
	Nukleotiddiphosphate (NDP) Im Säugergehirn besteht der überwiegende Teil der NDP aus Adenosindiphosphat (ADP; Summe aus β -ADP und α -ADP).	<ul style="list-style-type: none"> • β-ADP (-6,11ppm) • α-ADP (-10,61ppm)
	Dinukleotide	<ul style="list-style-type: none"> • Nikotinamid-Adenin-Dinukleotide (NAD, -11,37ppm)
	komplexe Resonanzbande bei -12,89ppm	<ul style="list-style-type: none"> • Nukleosiddiphosphoderivate (Uridindiphosphozucker wie Galaktose, Glukose oder Manose) • Cytidindiphosphoderivate

Biochemie und physiologische Funktion der Phospholipidmetabolite

Neuronale Membranen bestehen hauptsächlich aus Phospholipiden und diese wiederum bilden die physikochemische Umgebung für Membranproteine, wie z.B. Rezeptoren. Außerdem liegen Neurotransmitter in Phospholipidvesikeln vor, so daß Freisetzung und Wiederaufnahme maßgeblich von der intakten Anordnung der Phospholipide abhängen (Löffler 2003). Schließlich spielen Phospholipide selbst eine zentrale Rolle in vielen Signalsystemen der Zelle, z.B. dem Inositol-System. Die entscheidende Bedeutung der Phospholipide ergibt sich aus ihrem maßgeblichen Anteil an allen

Membranlipiddoppelschichten. Sie bilden die Grundlage für die strukturelle und funktionelle Integrität aller neuronalen und nicht-neuronalen Zellen des ZNS (Berger et al. 2002).

Wie bereits erwähnt, bleibt die ^{31}P -MRS in vivo weit unter der in vitro erreichbaren spektralen Auflösung der Metabolite. Phospholipidmetabolite, die durch die in vivo ^{31}P -MRS dargestellt werden können, sind die Phosphomonoester (PME) und die Phosphodiester (PDE). Für die Synthese von Membranphospholipiden sind PME notwendig, beim Abbau von Phospholipiden entstehen PDE (Pettegrew et al. 1991, Keshavan et al. 1991).

Biochemisch geht die Synthese der Phospholipide (siehe dazu Abbildung 8) vom Glycerin aus. Dieses muß zunächst ATP-abhängig aktiviert werden (oxidative Phosphorylierung) zu α -Glycerophosphat. Der nächste Schritt ist die Acetylierung zu Phosphatidsäure (1,2-Diacylphosphoglycerid). Durch die Abspaltung von anorganischem Phosphat entsteht 1,2-Diacylglycerin, welches eine Bindung mit Liganden, z.B. aktiviertem Cholin (Phosphorylcholin, PC) oder aktiviertem Ethanolamin (Phosphorylethanolamin, PE) eingeht. Dabei entstehen u.a. Phosphatidylcholin und Phosphatidylethanolamin (Löffler 2003). PC ist somit ein Präkursor des Phosphatidylcholins (und auch des Sphingomyelins), PE ist ein Präkursor von Phosphatidylethanolamin, beide dienen als Vorstufen der Phospholipide. Die Aktivierung von Glycerin, Cholin und Ethanolamin stellen energieverbrauchende Prozesse dar und spiegeln eine wichtige Schnittstelle zwischen der Phospholipidsynthese und dem spektroskopisch auch zugänglichen und nachfolgend erläuterten Energiestoffwechsel wider.

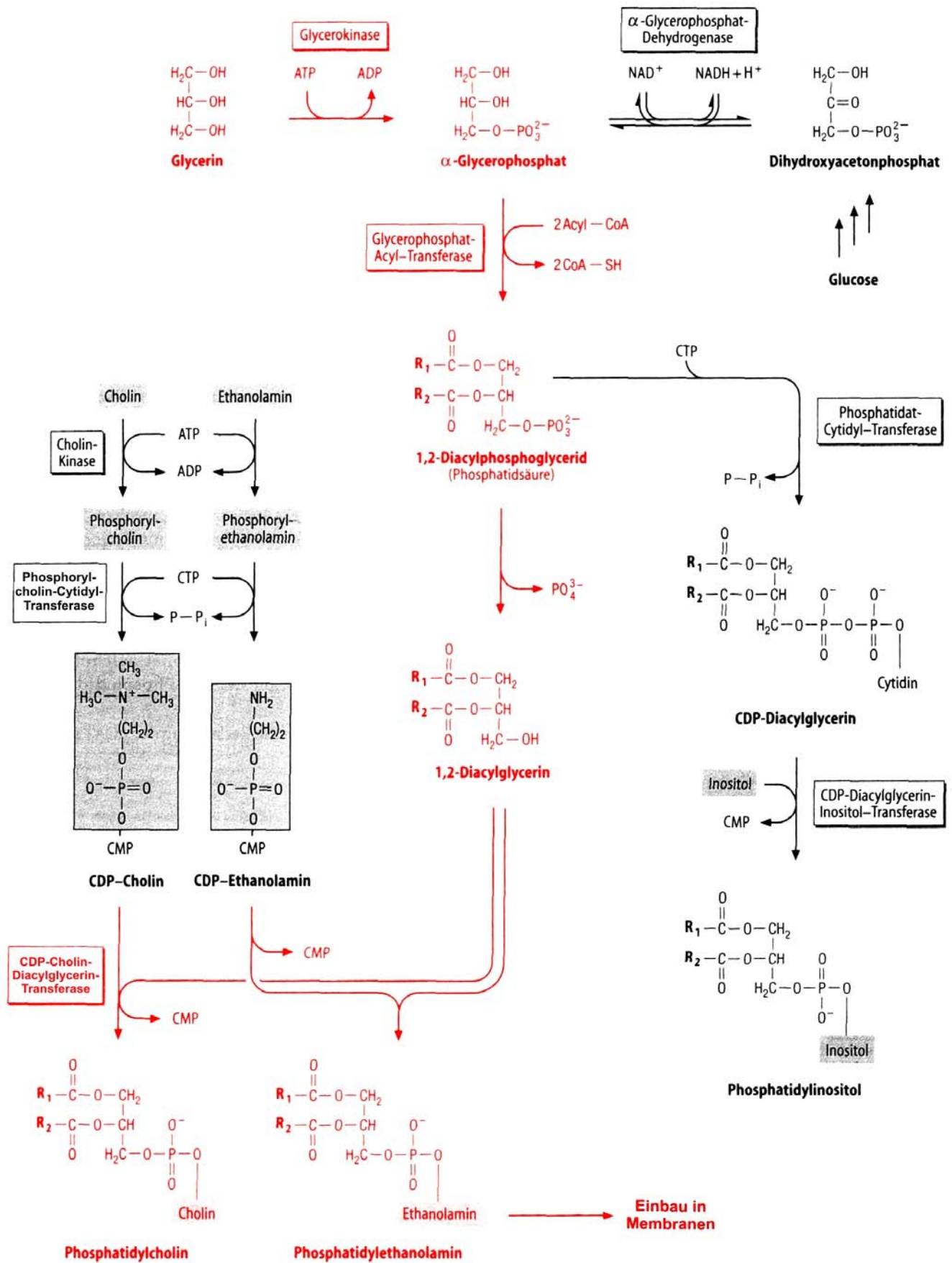


Abbildung 8: Biosynthese der Phospholipide (Löffler 2003).

Zu den PME zählt auch Inositol-1,4,5-Triphosphat, welches als Second Messenger von Bedeutung ist, jedoch ist seine Konzentration so niedrig (0,01 - 0,1 mmol/l), daß es nicht im ^{31}P -MRS-Spektrum des Säugerhirns zu finden ist (Pettegrew et al. 1993).

Der Abbau der Phospholipide (siehe dazu Abbildung 9) führt biochemisch über stufenweise hydrolytische Spaltung von Esterbindungen zu Phosphodiestern (z.B. Glycerinphosphorylcholin (GPC) oder Glycerinphosphorylethanolamin (GPE)). Endprodukte des Phospholipidabbaus sind α -Glycerophosphat und die Liganden Cholin und Ethanolamin (Löffler 2003).

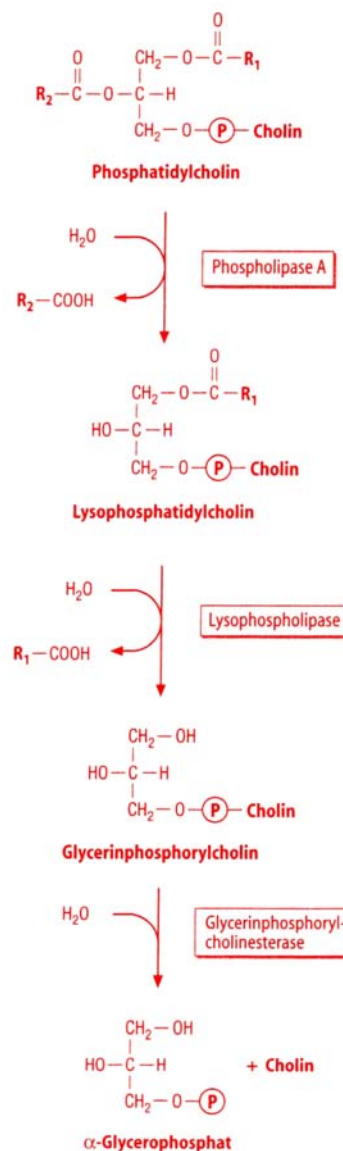


Abbildung 9: Abbau der Phospholipide am Beispiel des Phosphatidylcholins (Löffler 2003).

Das PME-Signal reflektiert hauptsächlich die Verfügbarkeit von Phospholipidvorstufen und bietet damit allgemeine Informationen über die Fähigkeit der Zelle, die Balance zwischen Synthese und Abbau von Membranphospholipiden aufrecht zu erhalten. PDE gelten als Abbauprodukte der Membranphospholipide, da das PDE-Signal hauptsächlich Metabolite des Phospholipidabbaus beinhaltet. Den Quotienten aus PME und PDE sehen viele Autoren als Maß für die anabole und katabole Situation des neuronalen Membranstoffwechsels an (Murphy et al. 1989, Kilby et al. 1990).

Der PME-Peak ist auffällig prominent beim sich entwickelnden Säugerhirn, was die kardinale Bedeutung der Phosphomonoester bei der Membransynthese widerspiegelt (Pettegrew et al. 1987, Pettegrew et al. 1991, Buchli et al. 1994). Die PDE-Konzentration ist in der grauen höher als in der weißen Substanz, die sehr viel reicher an Membranen ist. Das Gegenteil ist bei den PME der Fall (Kilby et al 1990, Deicken et al 1994, Fukuzako et al 1994).

Die physiologischen Funktionen der Metabolite des Energiestoffwechsels

Was den Energiestoffwechsel betrifft, so lassen sich mit der ^{31}P -MRS Nukleotidtriphosphate, hauptsächlich Adenosintriphosphat (ATP), anorganisches Phosphat (Pi) und Phosphokreatin (PCr) erfassen. Die Nukleotidsignale werden von ATP dominiert, wobei als sicher gilt, daß insbesondere der β -ATP-Peak keine zusätzlichen Signale anderer Nukleotidgruppen enthält (van der Knaap et al. 1990). ATP ist die wichtigste energieübertragende Verbindung und Grundlage praktisch aller energieverbrauchenden Reaktionen, einschließlich der Synthese von Membranen und des Membrantransports. Es wird unter Energiefreigabe zu Adenosindiphosphat (ADP) und Pi gespalten. Das ATP innerhalb der Zelle kann durch oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien oder durch anaerobe Glykolyse entstehen, kann aber auch durch die schnelle PCr-Konversion aus ADP gewonnen werden.

PCr ist eine energiereiche Verbindung und fungiert in der Zelle mit Hilfe der Kreatinkinase als Puffer, um die ATP-Konzentration trotz wechselnder energetischer Anforderungen relativ konstant zu halten. Erst bei Erschöpfung des PCr-Vorrats kommt es auch zum Abfall der ATP-Konzentration und ADP kann nicht mehr phosphoryliert werden (van der Knaap 1990). Bei Energieverbrauch entstehen durch die ATP-Utilisation ADP und Pi. Die Bildung von Konzentrationsquotienten aus ATP, ADP, Pi und PCr erlaubt zusammenfassende Aussagen über die energetische Situation der Zelle.

2.2.6. Methodische Aspekte der ^{31}P -MRS

Die bisherigen Ausführungen bezogen sich auf die spektrale, d.h. biochemische Auflösung der Metabolite unter den durch das Target-Atom selbst und die technischen Voraussetzungen des Gerätes (Feldstärke, Aufnahmesequenz und verwendete Spule) gegebenen Bedingungen. Die nachfolgenden Ausführungen führen nun über die prinzipiell möglichen Lokalisationstechniken mehr zu der hier untersuchten psychiatrischen Fragestellung hin. Bei der Aufnahme von MRS-Spektren werden 2 Techniken unterschieden: die methodisch ältere Single Voxel Spectroscopy (SVS) und das methodisch jüngere Chemical Shift Imaging (CSI).

Single Voxel Spectroscopy (SVS)

Mit der SVS wird in einer definierten quaderförmigen Zielregion (Voxel) das Resonanzspektrum gemessen, welches eine Art summarische Beurteilung der biochemischen Zusammensetzung der Zielregion erlaubt. Exemplarisch ist dies an der Arbeit von Volz et al. 1997 in Abbildung 10 dargestellt. Zur Aufnahme von Single Voxel Spektren werden meist STEAM- (Stimulated Echo Acquisition Method) oder PRESS- (Point Resolved Spectroscopy) Pulssequenzen verwendet. Näheres hierzu findet sich in radiologischen Speziallehrbüchern, z.B. Reiser und Semmler 1992. Die Vorteile der SVS sind ein gutes Signal-Rausch-Verhältnis, die Messung in einer definierten Region, ein vergleichsweise homogenes Magnetfeld und eine relativ einfache Handhabung. Nachteilig ist die eher schlechte räumliche Auflösung, weshalb diese Methode für die vorliegende Fragestellung ungeeignet erschien.

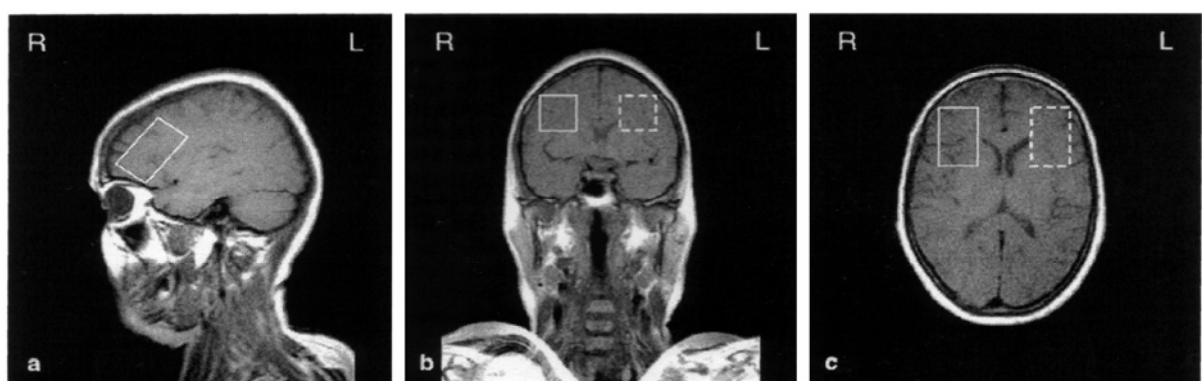


Abbildung 10: Typische Lokalisation einzelner Voxel im dorsolateralen präfrontalen Kortex (a) im sagittalen, (b) im frontalen und (c) im transversalen Schnitt (Volz et al. 1997).

Chemical Shift Imaging (CSI)

Durch den Einsatz von Gradientenfeldern, wie sie auch in der MR-Bildgebung zur Ortskodierung verwendet werden, ist es mit dem CSI möglich, zweidimensional über eine oder mehrere Schichten eine Vielzahl von lokalisierten Spektren in einem Messvorgang aufzunehmen (Brown et al. 1982, Maudsley et al. 1983). Exemplarisch ist dies in Abbildung 11 dargestellt.

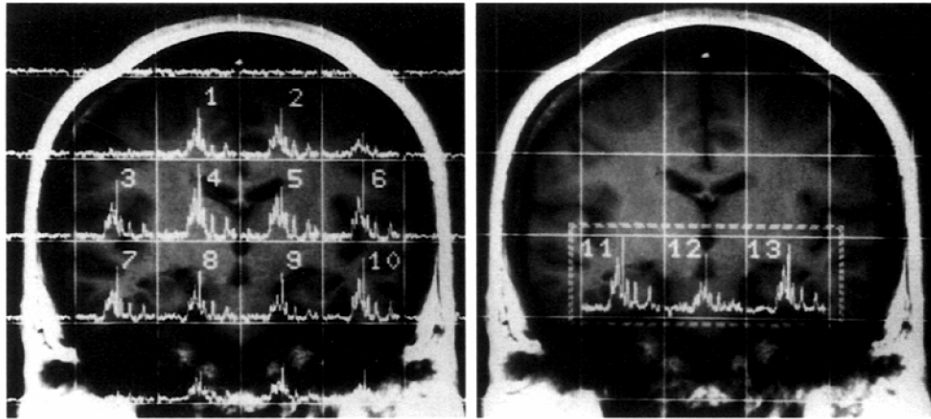


Abbildung 11: Typische CSI Aufnahme mit 13 Voxeln, welche im medialen Temporallappen lokalisiert sind. Innerhalb der Voxel sind die einzelnen ^{31}P -MRS-Spektren dargestellt. (Fukuzako et al. 1994).

Das CSI stellt somit eine Weiterentwicklung der SVS dar, was für die Psychiatrie von großer Bedeutung ist. Wird CSI in Kombination mit struktureller MRT angewendet, bezeichnet man es als Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging (MRSI). Sowohl CSI als auch MRSI bieten den Vorteil einer guten räumlichen Auflösung, die vor allem bei der Untersuchung pathologischer Prozesse unklarer Ausbreitung relevant sind, und den Vorteil, daß simultan große Bereiche des Gehirns untersucht werden können, was die Erforschung des Zusammenwirkens verschiedener Hirnregionen ermöglicht. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit diese Methode gewählt. Im Vergleich zu Single Voxel Techniken ergeben sich längere Meßzeiten, die durch eine geringere Anzahl von Mittlungen ausgeglichen werden. Das resultierende Signal-Rausch-Verhältnis ist also etwas ungünstiger. Weitere Nachteile sind die Beeinflussung der Signalintensität durch die umliegenden Voxel (Drost et al. 2002) und die hohen Geräteanforderungen.

Es gibt verschiedene Darstellungen für einen CSI-Datensatz:

1. als einzelne Spektren,
2. als farb- oder graustufenkodierte Metabolitenbild oder

3. als Höhenlinien, in denen die Intensitäten einzelner Metabolite dem anatomischen Bild überlagert dargestellt werden.

Bezeichnungen wie „2D-CSI“ oder „3D-CSI“ werden in der Literatur unterschiedlich verwendet. Diese Arbeit meint immer die Anzahl der Raumrichtungen, in denen mit Phasenkodierung lokalisiert wird.

2.2.7. Klinische ^{31}P -MRS Befunde bei Schizophrenie

Die Entwicklung der MRS begann bereits 1945, als Purcell und Bloch unabhängig voneinander erste Versuche mit ^1H -MRS an festem Paraffin bzw. an Wasser durchführten (Bloch et al. 1946, Purcell et al. 1946). 1952 erhielten sie dafür den Nobelpreis (Andrew 1984). Erst die Entwicklung leistungsstarker Kryomagnete mit einer Feldstärke von über 1 Tesla ermöglichte es, am Patienten in einer vertretbaren Zeit zelluläre Metabolite und deren räumliche Zuordnung zu messen. 1983 wurde die erste in vivo ^{31}P -MRS Studie des kindlichen Gehirnes veröffentlicht (Cady et al. 1983) und die ersten Untersuchungen zum Hirnstoffwechsel vorgestellt (Bottomley et al. 1983). Seither wurde eine Vielzahl von Befunden zum Metabolismus der Phospholipide und der energiereichen Phosphate bei schizophrenen Patienten veröffentlicht. Eine Übersicht ist in Tabelle 7 zu finden. Da in der vorliegenden Arbeit ausschließlich unbehandelte, überwiegend ersterkrankte schizophrene Patienten untersucht wurden, soll sich die Darstellung der Vorbefunde auf die diesbezüglichen Daten beschränken (diese sind in der Tabelle grün unterlegt).

Phospholipidstoffwechsel

Hervorzuheben sind die Meilenstein-Arbeiten von Pettegrew und Mitarbeitern. Ihnen gelang 1991 zum ersten Mal die Darstellung von Veränderungen des Phospholipidstoffwechsels im linken und rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) bei schizophrenen Patienten. Die Arbeitsgruppe um Pettegrew konnte bei 11 ersterkrankten, unvorbehandelten (Neuroleptika-naïven), schizophrenen Patienten im DLPFC verminderte PME-Werte und erhöhte relative Konzentrationen an PDE im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigen. Dieses Ergebnis wurde als Hinweis auf einen erhöhten Abbau von Membranphospholipiden bei schizophrenen Patienten gedeutet. Wie in Tabelle 7 zu sehen ist, wurde der Befund von präfrontal verminderten PME- und erhöhten PDE-Konzentrationen in späteren Studien mehrmals repliziert (Keshavan et al. 1991, Stanley et al. 1994, Stanley et al. 1995).

Tabelle 7: Bisherige ^{31}P -MRS Befunde bei Schizophrenie. Grün unterlegt sind alle Studien mit NL-freien und NL-naïven Patienten. Diese Studien sind somit der vorliegenden Arbeit vergleichbar.

Autor (Jahr)	Versuchspopulation	MRS Methode, Voxelgröße	Lokalisation im Gehirn	Zusammenfassung der Befunde	Ergebnisse									
					PME		PDE		β -ATP		Pi		PCr	
					li	re	li	re	li	re	li	re	li	re
Pettegrew et al. 1991	11 Neuroleptika-naïve Ersterkrankte (ØAlter: 24 Jahre, 7M/4F, ØErkrankungsdauer: 19 Monate), 10 Kontrollen (ØAlter: 24 Jahre, 6M/4F, nach Alter, Geschlecht und Bildungsstand parallelisiert)	Oberflächen-spule 1,5 Tesla DRESS 15-20cm ³	präfrontaler Cortex (li + re)	PME ↓ (23,6%), PDE ↑ (13,0%), β -ATP ↑ (21,6%), Pi ↓ (20,2%)	↓		↑		↑		↓			
Keshavan et al. 1991	1 Patientin (31 Jahre) die an Schizophrenie erkrankte ein Jahr nach einer MRS Messung als Kontrolle	DRESS 15-20cm ³	präfrontaler Cortex (li + re)	PME ↓ (27,5%), PDE ↑ (25,6%)	↓		↑							
O'Callaghan et al. 1991	18 medizierte Patienten (ØAlter: 31 Jahre, 11M/7F, ØErkrankungsdauer: 10 Jahre), 10 Kontrollen (ØAlter: 36 Jahre, 6M/4F)	Oberflächen-spule 1,5 Tesla	temporoparietaler Cortex (li)	pH ↑ (12,9%), Korrelationen: Neuroleptikadosis / Pi sowie Neuroleptikadosis / (PDE/Pi)										
Williamson et al. 1991	10 chronisch Erkrankte (ØAlter: 38 Jahre, 9M/1F, ØErkrankungsdauer: 6 Jahre), 7 Kontrollen (nach Alter, Geschlecht, Bildung und Händigkeit parallelisiert)	Oberflächen-spule 1,5 Tesla FROGS 15-20cm ³	präfrontaler Cortex (li)	PME ↓ (25,7%), PCr ↑ (10,1%), Pi ↑ (19,5%)	↓						↑		↑	
Calabrese et al. 1992	11 chronisch Erkrankte (2 Neuroleptika-frei, 9 mediziert, ØAlter: 39 Jahre, 10M/1F), 9 Kontrollen (ØAlter: 35 Jahre, 9M)	Kopfspule 2 Tesla ISIS 87cm ³	Temporallappen	links β -ATP ↑ (11,1%), rechts PCr/ β -ATP ↑ (14,9%), links PDE ↑ (8,7%); inverse Korrelation zwischen Denkstörung und PCr/ β -ATP			↑		↑					
Fujimoto et al. 1992a	16 Schizophrene mit chronischem Verlauf (ØAlter: 39 Jahre, 16M, ØErsterkrankungsalter: 12 Jahre, alle unter antipsychotischer Behandlung), 20 Kontrollen (ØAlter: 34 Jahre, 15M/5F)	Quadratur-kopfspule 2 Tesla CSI 36cm ³	Frontallappen	links frontoparietal PCr ↓ (9,2%)									↓	
			Temporallappen	links PDE ↑ (5,4%), links ATP ↓ (7,8%)			↑		↓					
Fujimoto et al. 1992b	17 Schizophrene mit chronischem Verlauf (ØAlter: 39 Jahre, 17M, ØErsterkrankungsalter: 12 Jahre, alle unter antipsychotischer Behandlung), 20 Kontrollen (ØAlter: 34 Jahre, 15M/5F)	Quadratur-kopfspule 2 Tesla CSI 36cm ³	Basalganglien	links PME ↑ (10,9%), rechts PDE ↓ (7,4%) und β -ATP ↓ (4,0%)	↑			↓		↓				
Keshavan et al. 1993	9 Neuroleptika-naïve Ersterkrankte (8 Schizophrene, 1 Schizophreniformer, ØAlter: 25 Jahre, 7M/2F, ØErkrankungsdauer: 1,7 Jahre)	DRESS 15-20cm ³	präfrontaler Cortex (li + re)	positive Korrelation zwischen PDE und der Gesamtfläche des Corpus Callosum (v.a. anteriore Region)										
Deicken et al. 1994	20 Patienten (6 Neuroleptika-frei, 14 mediziert, ØAlter: 39 Jahre, 20M, ØErkrankungsdauer: 14 Jahre), 16 Kontrollen (ØAlter: 40 Jahre, 16M)	Quadratur-kopfspule 2 Tesla CSI 25cm ³	Frontal- und Parietallappen	PDE ↑ (frontal>parietal, links 11,8%, rechts 11,8%, korreliert mit BPRS), PCr ↓ (frontal>parietal, links 2,9%, rechts 11,2%, korreliert mit BPRS), Pi rechts>links bei Patienten			↑						↓	

Fukuzako et al. 1994	16 medizierte Patienten mit therapieresistenter schwerer Positivsymptomatik (ØAlter: 40 Jahre, 8M/8F, ØErkrankungsdauer: 17 Jahre, alle unter Neuroleptika und Anticholinergika), 16 Kontrollen (ØAlter: 40 Jahre, 8M/8F)	Quadraturkopfspule 2 Tesla CSI 36cm³	medialer Temporallappen	Bds. PDE ↑, links β-ATP ↓, keine Korrelationen mit Neuroleptikadosis		↑	↓		
Shioiri et al. 1994	26 Patienten (6 Neuroleptika-frei, 20 mediziert, ØAlter: 32 Jahre, 16M/10F, ØErkrankungsdauer: 9 Jahre), 26 Kontrollen (ØAlter: 32 Jahre, 16M/10F, nach Alter und Geschlecht parallelisiert)	Oberflächen-spule 1,5 Tesla DRESS	Präfrontallappen (li + re)	kein Unterschied zwischen den Gruppen; Assoziation von niedrigem PME und Negativsymptomen im BPRS Score					
Stanley et al. 1994	19 Schizophrene , davon 7 erstdiagnostiziert, 12 mit chronischem Verlauf (ØErkrankungsdauer: 16 Jahre), Alter: 16-54; 18 Kontrollen (18M, nach Alter und Bildung parallelisiert)	Oberflächen-spule 2 Tesla FROGS 15-20cm³	präfrontaler Cortex (li)	PME ↓ (20,7%), PDE ↑ (9,5%, bei Erstdiagnostizierten)	↓	↑			
Deicken et al. 1995a	18 Patienten (5 Neuroleptika-frei, 13 mediziert, ØAlter: 39 Jahre, 18M, ØErkrankungsdauer: 14 Jahre), 16 Kontrollen (ØAlter: 40 Jahre, 16M)	Quadraturkopfspule 2 Tesla CSI 25cm³	Basalganglien	β-ATP ↓ (links 13,1%, rechts 8,2%)			↓		
Deicken et al. 1995b	18 Patienten (5 Neuroleptika-frei, 13 mediziert, ØAlter: 39 Jahre, 18M, ØErkrankungsdauer: 14 Jahre), 16 Kontrollen (ØAlter: 40 Jahre, 16M)	Quadraturkopfspule 2 Tesla CSI 25cm³	Temporallappen	rechts PCr ↑ (23,8%) rechts β-ATP ↓ (21,4%); negative Korrelation zwischen Denkstörungen im BPRS und linkem PCr und Grad der Asymetrie von PCr			↓		↑
Deicken et al. 1995c	16 medizierte Patienten (ØAlter: 40 Jahre, 16M, ØErkrankungsdauer: 14 Jahre), 13 Kontrollen (ØAlter: 42 Jahre, 13M)	Quadraturkopfspule 2 Tesla CSI 25cm³	Frontallappen	PDE ↑ (12,2%), Assoziation von niedrigem linkem PME mit weniger erreichten Kategorien, niedrigem sprachlichem Niveau und höheren totalen Stör. im WCST		↑			
Kato et al. 1995	27 Patienten (10 Neuroleptika-frei, 17 mediziert, ØAlter: 30 Jahre, 12M/15F, ØErkrankungsdauer: 7 Jahre), 26 Kontrollen (ØAlter: 34 Jahre, 11M/15F)	Oberflächen-spule 1,5 Tesla CSI	Frontallappen	PME ↓ (links 29,2%, rechts 26,9%), links β-ATP ↑ (19,8%), links PCr ↑ (Patienten mit hohen neg. S., 14,1%)	↓		↑		↑
Keshavan et al. 1995a	15 Neuroleptika-naïve Ersterkrankte (9 Schizophrene, 6 andere Psychotiker)	DRESS 15-20cm³	präfrontaler Cortex (li + re)	negative Korrelation zwischen PDE vor Therapie und Besserung der Positivsymptome im BPRS					
Keshavan et al. 1995b	19 Neuroleptika-freie Patienten (14 Schizophrene, 4 Depressive, 1 unspezifischer Psychotiker, ØAlter: 29 Jahre, 9M/10F, ØErkrankungsdauer: 8 Jahre), 19 Kontrollen (ØAlter: 29 Jahre, 9M/10F)	DRESS 15-20cm³	präfrontaler Cortex (li + re)	Korrelation zwischen PME und Schlafstadium 4					

Stanley et al. 1995	29 Patienten (11 Neuroleptika-naïv, ØAlter: 26 Jahre, 8M/3F, ØErkrankungsdauer: 2 Jahre; 8 Erstdiagnostizierte unter Neuroleptika, ØAlter: 23 Jahre, 8M, ØErkrankungsdauer: 4 Jahre; 10 Langzeitmedizierte, ØAlter: 43 Jahre, 9M/1F, ØErkrankungsdauer: 18 Jahre), 21 Kontrollen (ØAlter: 31 Jahre, 17M/4F)	Oberflächen- spule 2 Tesla FROGS 15-20cm³	präfrontaler Cortex (li)	PME ↓ (20% in allen drei Patientengruppen), PDE ↑ (bei Neuroleptika-naïven Patienten), Pi ↓ (bei Erstdiagnostizierten Patienten unter Neuroleptika)	↓	↑		↓	
Williamson et al. 1995	19 medizierte Patienten (ØErkrankungsdauer: 12 Jahre), 18 Kontrollen (parallelisiert nach Alter, Geschlecht, Händigkeit, Bildung und Bildung der Eltern)	FROGS 15-20cm³	präfrontaler Cortex (li)	PME ↓, negative Korrelation SANS zu β-ATP und SANS zu PCr	↓				
Fukuzako et al. 1996	31 medizierte Patienten (ØAlter: 39 Jahre, 22M/9F, ØErkrankungsdauer: 16 Jahre, 31 Kontrollen (ØAlter: 40 Jahre, 22M/9F)	CSI 72cm³	Temporallappen	PDE ↑ (links 3,9%, rechts 5,1%), links β-ATP ↓ (9,3%), Korrelation zwischen Positivsymptomen im BPRS und PDE links		↑	↓		
Hinsberger et al. 1997	10 Patienten (5 Neuroleptika-frei, 5mediziert, ØAlter: 35 Jahre, 8M/2F, ØErkrankungsdauer: 12 Jahre), 10 Kontrollen (ØAlter: 27 Jahre, 9M/1F)	FROGS 15-20cm³	präfrontaler Cortex (li)	PME ↓ (21%), keine Korrelation zwischen PME und präfrontalem Volumen der Grauen Substanz	↓				
Shioiri et al. 1997	36 Patienten (9 Neuroleptika-frei, 27 mediziert, 4 kataton, 8 desorganisiert, 10 paranoid, 14 undifferenziert, ØAlter: 30 Jahre, 22M/14F, ØErkrankungsdauer: 7 Jahre)	DRESS	präfrontaler Cortex (li + re)	PME ↓ bei Patienten mit desorganisiertem Typ, Korrelation von erniedrigtem PME und psychomotorischer Retardierung, Assoziation zwischen erhöhtem PDE und emotionalem Rückzug und verflachtem Affekt	↓				
Volz et al. 1997a	13 medizierte Patienten (ØAlter: 30 Jahre, 11M/6F, ØErkrankungsdauer: 7 Jahre), 14 Kontrollen (ØAlter: 33 Jahre, 10M/4F)	ISIS 39cm³	präfrontaler Cortex (li + re)	PDE ↓ (7,0%)		↓			
Volz et al. 1997b	60 Patienten (10 Neuroleptika-frei, ØAlter: 34 Jahre, 6M/4F, ØErkrankungsdauer: 6 Jahre; 50 medizierte, ØAlter: 38 Jahre, 31M/19F, ØErkrankungsdauer: 10 Jahre), 36 Kontrollen (ØAlter: 35 Jahre, 20M/16F)	ISIS 39cm³	präfrontaler Cortex (li + re)	PCr ↑ (unter NL 11,0%), PDE ↓ (NL-frei 8,6%, unter NL 6,8%); bei NL-freien Pat Korrelation von SANS mit ATP (negativ), PCr/ATP (positiv) und Pi (positiv)		↓			↑
Christensen et al. 1998	17 Patienten (8 Neuroleptika-frei, 11 mediziert), 19 Kontrollen	CSI 60cm³	präfrontaler Cortex (li + re)	kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, negative Korrelation zwischen PDE und Positivsymptomen nach 4 Wochen Haloperidoltherapie					
Volz et al. 1998a	26 medizierte Patienten (ØAlter: 42 Jahre, 18M/8F, ØErkrankungsdauer: 12 Jahre), 23 Kontrollen (ØAlter: 35 Jahre, 11M/12F)	ISIS 39cm³	präfrontaler Cortex (li + re)	PME ↑ (11,0%); negative Korrelation zwischen PCr und PCr/ATP und WCST bei den Kontrollen	↑				
Volz et al. 1998b	50 Patienten (47 mediziert, ØAlter: 38 Jahre, 31M/19F, ØErkrankungsdauer: 10 Jahre), 36 Kontrollen (ØAlter: 35 Jahre, 20M/16F)	ISIS 39cm³	präfrontaler Cortex (li + re)	PDE ↓ (6,8%), PCr ↑ (11,0%)		↓			↑

Blüml et al. 1999	13 Patienten (2 Neuroleptika-naïve, 11 medizierte, ØAlter: 34 Jahre), 15 Kontrollen (ØAlter: 25 Jahre)	¹ H-D PRESS 98cm³	Parietallappen	GPC ↑ (25,8%), GPE ↑ (18,1%), PME ↑ (27,8%), PCr ↑ (9,2%)	↑	↑			↑
Fukuzako et al. 1999a	17 Neuroleptika-naïve Patienten (ØAlter: 23 Jahre, 10M/7F, ØErkrankungsdauer: 0,5 Jahre), 17 Kontrollen (ØAlter: 23 Jahre, 10M/7F)	CSI 72cm³	Temporallappen	PME ↓ (bilateral 9,0%), PDE ↑ (bilateral 8,1%), links PCr ↑ (10,3%)	↓	↑			↑
Fukuzako et al. 1999b	13 Neuroleptika-naïve Patienten (ØAlter: 23 Jahre, 7M/6F, ØErkrankungsdauer: 0,6 Jahre), 13 Kontrollen (ØAlter: 22 Jahre, 7M/6F)	CSI 72cm³	Temporallappen	links PDE ↓ nach 12 Wochen Haloperidol (4,5%), positive Korrelation zwischen dem Grad des PDE Abfalls und der Reduktion der pos.S. im BPRS		↓ nach Therapie			
Potwarka et al. 1999	11 medizierte Patienten (ØAlter: 46 Jahre, 10M/1F, ØErkrankungsdauer: 21 Jahre), 11 Kontrollen (ØAlter: 45 Jahre, 10M/1F)	¹ H-D CSI 27cm³	je 2 Voxel aus Präfrontal-, Motor- und Parietookzipital- kortex	präfrontal: PC ↓ (links 20%, rechts 15,2%), PDE ↑ (links 10,5%, rechts 8,1%), MP ↑ (links 14,6%, rechts 10,3%), Pi ↓ (links 42,8%, rechts 33,1%); negative Korrelation zwischen SANS und rechts präfrontaler β-ATP	↓	↑		↓	
Riehemann et al. 1999	51 Patienten (31M/20F), 32 Kontrollen (19M/13F)	ISIS 39cm³	Frontallappen	Pi ↑ und PCr ↓ in weiblichen Kontrollen im Vergleich zu männlichen Kontrollen, kein solcher Geschlechtsunterschied bei Schizophrenen				↑	↓
Stanley et al. 1999	15 Neuroleptika-naïve Ersterkrankte (9 mit Familienanamnese, ØAlter: 21 Jahre, 8M/1F; 6 ohne Familienanamnese, ØAlter: 20 Jahre, 4M/2F), 39 Kontrollen (ohne Familienanamnese, ØAlter: 21 Jahre, 28M/11F)	DRESS 15-20cm³	präfrontaler Cortex (li + re)	PME ↓ bei Patienten mit Familienanamnese im Vergleich zu den Kontrollen; negative Korrelation zwischen PME und Zeitpunkt der Messung (gemessen wurde bei 1, 6, 12 und 24 Monaten) bei Patienten ohne Familienanamnese	↓				
Volz et al. 1999	8 Patienten (ØAlter: 36 Jahre, 5M/3F, ØErkrankungsdauer: 6 Jahre)	ISIS 39 cm³	Frontallappen	links PDE ↓ (15,3%), rechts PDE ↑ (4,9%) nach 3 Wochen Neuroleptika Behandlung		↓ links ↑ rechts			
Puri et al. 2000	1 Patient (31 Jahre, 1M, Neuroleptika- frei)	CSI	Cerebrum	PME ↓, PDE ↓ nach 6 Monaten Therapie mit Eicasopentaensäure	↓ nach Therapie	↓ nach Therapie			
Volz et al. 2000	11 Patienten (7 Neuroleptika-naïv, 4 Neuroleptika-frei, ØAlter: 33 Jahre, 8M/3F, ØErkrankungsdauer: 7 Jahre), 11 Kontrollen (nach Alter und Geschlecht parallelisiert)	CSI 19cm³	Cerebrum, Cerebellum	frontal: rechts PDE ↓, links PCr ↓, rechts ATP ↓		↓	↓		↓
Shioiri et al. 2000	31 Patienten (8 Neuroleptika-frei, 23 mediziert, ØAlter: 28,7 Jahre, 19M/12F, ØErkrankungsdauer: 6 Jahre)	DRESS + CT	Frontallappen	Positive Korrelation zwischen VBR (Ventricle to brain ratio) und erhöhtem PDE Level					
Hetherington et al. 2001	10 gesunde Testpersonen (7M/3F, ØAlter: 32 Jahre, keine psychiatrischen Vorerkrankungen)	4 Tesla CSI	Cerebrum (weiße und graue Substanz getrennt betrachtet), Cerebellum, Skelettmuskel	PCr/ATP Ratio in Cerebellum > Cerebrum; kein Unterschied bei PCr zwischen grauer und weißer Substanz; ATP in grauer < als in weißer Substanz (Cerebrum)					
Klemm et al. 2001	14 Verwandte 1.Grades von Schizophrenen (4M/10F, ØAlter: 16,7 Jahre), 14 Kontrollen (4M/10F, ØAlter: 16,9 Jahre) nach Alter und Geschlecht parallelisiert	1,5 Tesla ISIS 39cm³	Frontallappen (re + li)	PME/PDE Verhältnis ↓ und PDE ↑ bei Hochrisikogruppe im Vergleich zu den Kontrollen		↑			

Jensen et al. 2002	11 Patienten mit chronischer Schizophrenie (11M), 11 Kontrollen (11M, nach Alter, Geschlecht, Händigkeit und Bildung parallelisiert)	4 Tesla 3D – CSI 15cm³	Cerebrum, Cerebellum	GPE ↓ rechts präfrontal, anteriores Cingulum, linker Thalamus aber ↑ linker Hippocampus, Cerebellum; PE und GPC ↓ rechts präfrontal; PC ↓ anteriores Cingulum	↓	↓			
Yacubian et al. 2002	53 Patienten (18Neuroleptika-naïv, 35Neuroleptika-frei), 35 Kontrollen (nach Alter, Geschlecht und Bildung parallelisiert)	ISIS 39cm³	Präfrontalkortex (li)	PDE ↓ bei Neuroleptika-naïven im Gegensatz zu Neuroleptika-freien Patienten und Kontrollen; negative Korrelation zwischen PME und PDE bei Kontrollen, nicht bei Patienten		↓			
Jayakumar et al. 2003	20 Neuroleptika-naïve Ersterkrankte (15M/5F, ØAlter: 27Jahre, ØErkrankungsdauer: 44Monate), 30 Kontrollen (21M/9F, ØAlter: 29,4Jahre, nach Alter, Geschlecht, Händigkeit und Bildung parallelisiert)	ISIS 31cm³	Basalganglien (li + re)	PME/PDE Verhältnis beidseits erhöht bei Patienten; Seitenunterschied des PME/PDE Verhältnisses weder bei Patienten noch bei Kontrollen					
Rzanny et al. 2003	18 Kinder von Schizophreniepatienten (8M/10F ØAlter: 16Jahre), 18 Kontrollen (8M/10F, ØAlter: 16,8Jahre, nach Alter und Geschlecht parallelisiert)	ISIS 39cm³	präfrontaler Cortex (li + re)	PDE ↑ bei Hochrisiko-Gruppe (p<0,01), keine Gruppenunterschiede für PME oder andere Phosphormetabolite		↑			
Keshavan et al. 2003	16 Nachkommen Schizophrener (8M/8F, ØAlter: 15,4 Jahre), 37 Kontrollen (29M/8F, ØAlter: 14,2 Jahre)	Quadraturkopfspule 1,5 Tesla 60,7cm³	präfrontaler Cortex	PME ↓, Phospholipide ↑ vor allem bei Personen mit psychopathologischen Symptomen	↓				
Puri et al. 2004	15 Patienten der forensischen Psychiatrie (Mord, schwere Körperverletzung im Rahmen der Psychose, 15M, ØAlter: 37,1 Jahre), 13 Kontrollen (13M, ØAlter: 37 Jahre)	ISIS 343cm³	Cerebrum	β-ATP ↓ und γ-ATP ↑ in der Patientengruppe			↓		
Gangadhar et al. 2004	19 ersterkrankte Patienten (ØAlter : 27 Jahre, 15M/4F), 31 Kontrollen (ØAlter: 29 Jahre, 21M/10F)	2D-CSI 31cm³	Basalganglien (li + re)	Beidseits PCr und PCr/ATP Ratio ↓ bei Patienten; Seitenunterschied des PCr weder bei Patienten noch bei Kontrollen					↓
Jensen et al. 2004	15 ersterkrankte Patienten (12 paranoid, 3 undifferenziert, 10 Neuroleptika-naïv, 5 mediziert), 15 Kontrollen (nach Alter, Geschlecht, Händigkeit und Bildung parallelisiert)	4 Tesla 3D-CSI	Cerebrum, Cerebellum	GPC, Pi, PCr, ATP ↑ im anterioren Cingulum bei Patienten, keine Veränderung in anderen Regionen		↑	↑	↑	↑
Theberge et al. 2004	9 chronische Patienten (ØErkrankungsdauer: 22 Jahre, ØAlter: 41 Jahre, 9M), 8 Kontrollen (ØAlter: 43 Jahre, 8M)	4 Tesla kombinierte ³¹ P und ¹ H MRS	Thalamus (li), anteriores Cingulum (li)	Positive Korrelation zwischen Glutamin und PE im anterioren Cingulum (li), negative Korrelation zwischen NAA und GPC im Thalamus (li), keine Korrelationan bei Kontrollen					
Jensen et al. 2006	12 ersterkrankte Patienten (11M/1F, ØAlter: 23,2 Jahre), 11 Kontrollen (9M/2F, ØAlter: 22,2 Jahre, nach Alter, Händigkeit und Bildung parallelisiert)	4 Tesla 3D-CSI 5,4cm³	Cerebrum, Cerebellum	Fronto-temporo-striatal: β-ATP ↑ in weißer Substanz und ↓ in grauer Substanz bei Patienten; sonst kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen			↑ wei.S. ↓ gr. S.		

In neueren, methodisch ausgefeilteren Studien wurde allerdings wiederholt eine präfrontal verringerte PDE-Konzentration gefunden (Volz et al. 1997b, Volz et al. 2000, Yacubian et al. 2002). Ausgehend von einer fronto-temporalen Dysfunktion bei Schizophrenie (Weinberger und Lipska 1995) wurde auch die temporoparietale Region bei schizophrenen Patienten untersucht. Fukuzako und Mitarbeiter fanden, den klassischen Befunden bei ersterkrankten Schizophrenen entsprechend, beidseits erniedrigte PME- und erhöhte PDE-Konzentrationen (Fukuzako et al. 1999a). Die Basalganglien waren ebenfalls Gegenstand von ^{31}P -MRS Untersuchungen. Bezüglich des Phospholipidstoffwechsels bei unmedizierten Schizophreniepatienten berichteten Jayakumar und Mitarbeiter über ein erhöhtes PME / PDE Verhältnis (Jayakumar et al. 2003), als Zeichen eines verminderten Membranabbaus bzw. einer erhöhten Membransynthese.

Insgesamt deuten die klassischen Ergebnisse auf frontal (und weniger konsistent auch auf temporal) verminderte PME- und erhöhte PDE-Konzentrationen hin, was im Sinne eines erhöhten Membranturnovers interpretiert wurde.

Energiestoffwechsel

Erhöhte ATP-Konzentrationen bei erniedrigtem Pi wurden von Pettegrew et al. (1991) bei 11 ersterkrankten, Neuroleptika-naïven Schizophrenen im Frontallappen gemessen. Dies deutete auf eine geringere ATP-Utilisation und somit reduzierte Produktion von Pi bei Schizophrenen hin. Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit der auch bei unbehandelter Schizophrenie beschriebenen Hypoaktivität des präfrontalen Kortex, welche mittels funktionell-bildgebender Verfahren, insbesondere bei kognitiver Stimulation, wiederholt nachgewiesen werden konnte (Andreasen et al. 1997). Erniedrigte Pi-Werte wurden im Frontalhirn von einer weiteren Arbeitsgruppe nachgewiesen (Stanley et al. 1995). Volz et al. (2000) fanden im Gegensatz dazu frontal erhöhte ATP-Werte und keinen signifikanten Gruppenunterschied bezüglich Pi. Die Arbeitsgruppe um Jensen zeigte in der weißen Substanz einer fronto-temporo-striatalen Hirnregion ersterkrankter Patienten β -ATP erhöht und in der grauen Substanz erniedrigt (Jensen et al. 2006). PCr fand sich in einer Arbeitsgruppe links temporal erhöht (Fukuzako et al. 1999a) und in zwei Arbeitsgruppen erniedrigt: links frontal (Volz et al. 2000) und beidseits in den Basalganglien (Gangadhar et al. 2004).

Insgesamt ergaben bisherige Untersuchungen bei ersterkrankten Schizophrenen einen gesteigerten Nachweis energiereicher Phosphate hauptsächlich in frontalen Hirnregionen, was als Ausdruck eines geringeren Energieverbrauchs interpretiert wurde.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. VERSUCHSPERSONEN

3.1.1. Zusammensetzung der Studiengruppen

^{31}P -CSI-Spektren wurden von 31 schizophrenen Patienten, welche sich zum Zeitpunkt der Datenakquisition in der akuten psychotischen Episode befanden, erhoben. Es gab keine Überschneidungen zwischen dieser Patientenpopulation und der von Volz et al. im Jahre 2000 untersuchten Patientengruppe. Bei allen Patienten wurde in der Klinik für Psychiatrie der FSU Jena gemäß den Kriterien des ICD-10 (nachzulesen im Kapitel 2.1.2.) eine schizophrene Episode bei Schizophrenie vom paranoiden Typ bzw. eine schizophreniforme psychotische Störung (d.h. Zeitkriterium noch nicht erfüllt) diagnostiziert. Alle Patienten mit schizophreniformer psychotischer Störung ($n=12$; 7M / 5F; \bar{X} Alter \pm SD: $32,2 \pm 9,7$ Jahre, Altersspanne: 26-38 Jahre) wurden inzwischen mindestens ein weiteres Mal mit einer schizophrenen Episode stationär aufgenommen, so daß auch hier von einer diagnostisch sicheren schizophrenen Erkrankung paranoid-halluzinatorischer Ausprägung auszugehen ist. Die anderen 19 Patienten (8M / 11F; \bar{X} Alter \pm SD: $40,2 \pm 11,5$ Jahre, Altersspanne: 34-45 Jahre) hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits mehr als eine psychotische Episode erlitten (2 bis 6 Episoden; \bar{X} Anzahl psychotischer Episoden \pm SD: $3,2 \pm 2,8$). Die Diagnose wurde für jeden einzelnen Patienten unabhängig von 2 erfahrenen Psychiatern (Stations- und Oberarzt der Abteilung) gestellt und mittels strukturiertem klinischen Interview (SCID-IV, Wittchen et al. 1979) bestätigt. Die 12 ersterkrankten Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung Neuroleptika-naïv, haben also noch nie in ihrem Leben Neuroleptika eingenommen. Die anderen 19 Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung Neuroleptika-frei, die meisten sogar für mehrere Wochen (Mittelwert \pm SD: $32,5 \pm 59,3$ Tage; Spannweite: 5-180 Tage). Das Aussetzen der neuroleptischen Medikation ergab sich entweder in der wash-out Phase während eines Therapiewechsels oder aufgrund von Incompliance des Patienten. Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde etwaige Krisenmedikation mit Benzodiazepinen pausiert. Es wurden keine Antidepressiva verabreicht.

Die psychiatrischen Symptome wurden anhand der Skala zur Einschätzung negativer Symptome (SANS, Andreasen 1983), der Skala zur Einschätzung positiver Symptome (SAPS, Andreasen 1984), und der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS, Overall und Gorham 1962) mit Hilfe des PC-Programms „Microsoft Excel 2000“ dokumentiert.

Die SANS gliedert sich in die fünf Symptomgruppen

- *Affektverflachung,*
- *Alogie (Sprachverarmung),*
- *Abulie (Willenlosigkeit) - Apathie,*
- *Anhedonie - sozialer Rückzug und*
- *Aufmerksamkeitsstörungen.*

Die SAPS gliedert sich in die vier Symptomgruppen

- *Halluzinationen,*
- *Wahn,*
- *bizarres Verhalten und*
- *positive formale Denkstörungen.*

Die BPRS beinhaltet die Subskalen

- *Angst - Depression,*
- *Anergie,*
- *Denkstörungen,*
- *Feindseligkeit - Mißtrauen und*
- *Aktivierung.*

Im Anhang (Kapitel 8.1.) finden sich die entsprechenden Fragebögen. Das Ausmaß der klinischen Beschwerden in Form von Summenwerten der eingesetzten psychiatrischen Tests (SANS, SAPS und BPRS) ist zusammen mit den epidemiologischen Daten und den Angaben über die neuroleptische Medikation aus Tabelle 8 zu sehen.

Tabelle 8: Epidemiologische Daten der Patienten- und Kontrollpopulation.

	Patienten	Kontrollen
Anzahl n	31	31
Geschlecht (M / F)	15 / 16	15 / 16
Alter (Mittelwert \pm SD)	37,07 \pm 11,4	37,20 \pm 11,3
Nikotin Konsum	9,4 %	10,6 %
Cannabis Konsum	0 %	0 %
Bildung (erreichter Schulabschluß)		
8 Jahre	8	10
10 Jahre	20	20
12 Jahre	3	1
Neuroleptische Medikation (n, Dosisbereich in mg)		
Neuroleptika-naïv	12	
Neuroleptika-frei (\emptyset 32,5 \pm 59,3 d)	19	Behandlung vor NL-freier Zeit
		Olanzapin 7 (5-15mg)
		Risperidon 5 (2-6mg)
		Haloperidol 7 (6-12mg)
Psychopathologische Bewertung (Mittelwert \pm SD)		
SAPS Summenwert	40,5 \pm 16,5	
SANS Summenwert	44,0 \pm 20,5	
BPRS Summenwert	53,9 \pm 8,4	

Die Patienten wurden mit 31 gesunden freiwilligen Probanden, welche nach Alter, Geschlecht und Händigkeit (Edinburgh Handedness Scale, siehe Kapitel 8.1.4.) parallelisiert wurden, verglichen. Die Alters- und Geschlechtsverteilung ist ebenfalls Tabelle 8 zu entnehmen. Auf die Parallelisierung wurde großer Wert gelegt, da sowohl das Alter als auch das Geschlecht auf die Metaboliten des Phospholipid- und Energiemetabolismus Einfluß nehmen können. So wurde im Frontallappen bei gesunden Probanden eine Korrelation der PCr-Konzentration mit dem Alter gefunden (Longo et al. 1993). Ebenfalls im Frontallappen wurden bei gesunden Frauen höhere Pi- und niedrigere PCr-Konzentrationen im Vergleich zu gesunden Männern festgestellt. Diese Veränderungen bestanden bei schizophrenen Patienten nicht (Riehemann et al. 1999). Im dorsalen Präfrontalkortex wurde eine negative Korrelation der PME-Konzentration und eine positive Korrelation der PDE-Konzentration mit dem Alter gefunden (Pettegrew et al. 1995).

Auch die gegenwärtige psychische Befindlichkeit der Kontrollen, sowie eigen- und familienanamnestische Angaben zu psychischen bzw. sonstigen Nervenerkrankungen wurden mittels teilweise strukturiertem Interview erfaßt. Keiner der Kontrollprobanden bot Anhalt für eigene psychische Vorerkrankungen oder eine diesbezügliche familiäre Belastung. Alle gesunden Probanden wurden per Zeitungsinserat rekrutiert und für ihre Mitarbeit finanziell entlohnt. Die Studie wurde befürwortet von der Ethik-Kommission der FSU Jena. Alle Teilnehmer gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Beteiligung an der Studie.

3.1.2. Aufnahme der Phosphorspektren

Die Phosphorspektren wurden mit einem herkömmlichen Magnetresonanztomographen (Gyroscan ACSII, Philips, Hamburg, Deutschland) bei 1,5 Tesla und einer ^{31}P -Quadraturkopfspule angefertigt. Zur Veranschaulichung ist in Abbildung 12 (a) eine solche Spule dargestellt.

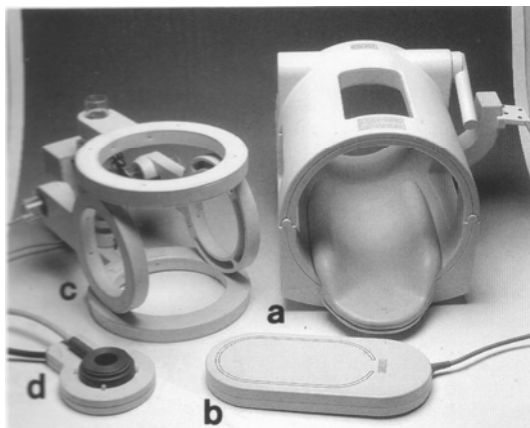


Abbildung 12:
verschiedene Spulentypen (Reiser und Semmler 1992).

- a) Kopfspule (wie in dieser Studie angewendet)
- b) Wirbelsäulenspule
- c) Doppel-Helmholtz Spule
- d) Oberflächenspule

Die Lokalisation des Zielvolumens

Eine identische Orientierung des zu untersuchenden Hirnareals (Volume of Interest, VOI) wurde durch eine standardisierte Planungsprozedur gewährleistet. Diese ist in Abbildung 13 nachzuvollziehen. Im T₁-Planungsscan wurde durch die Punkte der Commissura anterior und Commissura posterior (in der Abbildung grün dargestellt) eine Gerade gelegt. Die Schnittpunkte dieser Geraden und der Senkrechten im Punkt der Commissura anterior mit der Schädelkalotte wurden verbunden (gelb) und die entstehende Sekante in den Punkt der Commissura posterior parallelverschoben (rot). Die untersuchte Schicht wurde 30 mm unter und 10 mm über dieser Linie begrenzt und war somit insgesamt 40 mm dick.

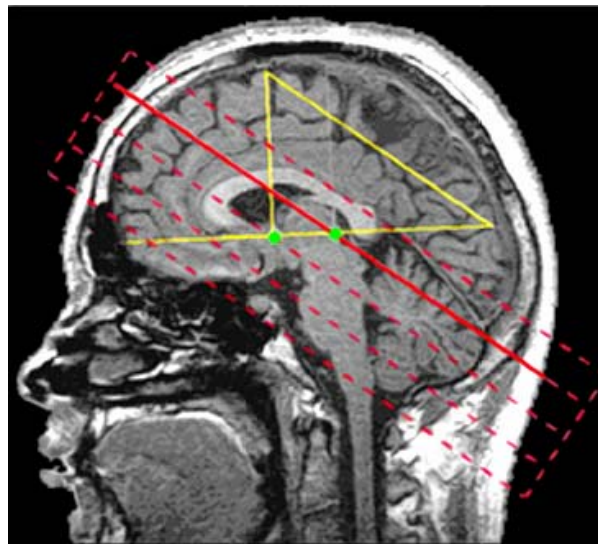


Abbildung 13: T₁-Planungsaufnahme zur Ermittlung der zu untersuchenden Hirnschicht (VOI).

Die ermittelte Hirnschicht wurde nun wiederum in 8 x 8 Volumenelemente (Voxel) zu je ca. 21 cm³ aufgeteilt, wie es in Abbildung 14 dargestellt ist. Von diesen insgesamt 64 Voxeln waren nur die inneren 36 Voxel von Interesse, da die randständigen Voxel entweder keine oder nur geringe Anteile an Hirnsubstanz enthalten. Die exakte Zuordnung der Voxel zu den anatomischen Strukturen ist Tabelle 9 zu entnehmen.

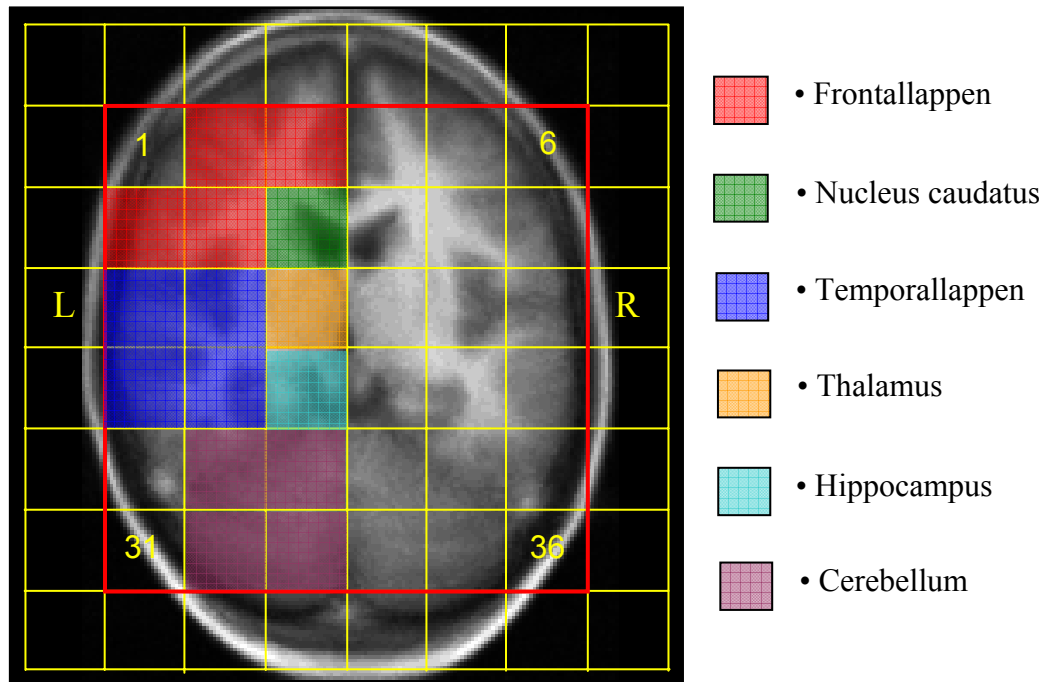


Abbildung 14: Einteilung der ermittelten Hirnschicht in 64 Voxel. Nur die rot umrandeten 36 Voxel wurden für die weitere Auswertung genutzt. Die anatomische Lokalisation der Voxel ist farblich gekennzeichnet.

Tabelle 9: Zuordnung der einzelnen Voxel zu hirnanatomischen Strukturen.

Zeile	Voxel	Regionen im Gehirn
Zeile I	2 / 5	Linker / rechter lateraler Präfrontalkortex
	3 / 4	Linker / rechter medialer Präfrontalkortex
Zeile II	7 / 12	Linker / rechter lateraler Frontalkortex
	8 / 11	Linker / rechter dorsolateraler Präfrontalkortex
	9 / 10	Linker / rechter Nucleus caudatus und Seitenventrikel
Zeile III	13 / 18	Linker / rechter anteriorer Temporalkortex
	14 / 17	Linker / rechter Inselkortex und Basalganglien
	15 / 16	Linker / rechter Thalamus
Zeile IV	19 / 24	Linker / rechter lateraler Temporalkortex
	20 / 23	Linker / rechter medialer Temporalkortex
	21 / 22	Linker / rechter Hippocampus
Zeile V	26 / 29	Linkes / rechtes anteriolaterales Cerebellum
	27 / 28	Linkes / rechtes anteriomediales Cerebellum
Zeile VI	32 / 35	Linkes / rechtes posteriolaterales Cerebellum
	33 / 34	Linkes / rechtes posteriomediales Cerebellum

Die Aufnahmetechnik

Die Anforderungen der MR-Spektroskopie an die Homogenität des Grundmagnetfeldes sind beträchtlich höher als für die Bildgebung. Ein inhomogenes Magnetfeld würde zu einem erniedrigten Signal-Rausch-Verhältnis und einer verminderten spektralen Auflösung führen. Aus diesem Grund ist vor der MR-Spektrenaufnahme ein sogenanntes „Shimming“ durchzuführen. Das bedeutet, daß mit Hilfe spezieller Zusatzspulen die lokale Homogenität des Grundfeldes optimiert wird. Wegen des schwachen in vivo Signals der anderen Kerne wird stets mit dem Signal der Wasserprotonen geshimmt. In unserem Fall wurde die Magnetfeldhomogenität über das gesamte Kopfvolumen geshimmt und mit Hilfe der FWHM (full width at half maximum) des Wassersignals, welche unter 15 Hz liegen mußte, kontrolliert. Zur Aufnahme der 8 x 8 CSI-Matrix (siehe Abbildung 14) wurde eine phasenkodierte CSI-Sequenz, mit einer Repetitionszeit von 2000 ms, einer Aufnahmerate (Sampling rate) von 2 kHz und einer Aufnahmezeit (Sampling time) von 0,5 s genutzt. Um das Signal-Rausch-Verhältnis weiter zu optimieren wurden 16 Messungen je Voxel durchgeführt und die gemessenen Spektren gemittelt. Die Messzeit betrug 28 Minuten plus 15 Minuten für die Planung und 10 Minuten für das Shimming. Insgesamt dauerte eine Messung also zwischen 50 und 60 Minuten.

3.1.3. Auswertung der Phosphorspektren

Die Zeitsignale der einzelnen Voxel wurden nach der Akquisition automatisch vorverarbeitet: Das Signal-Rausch-Verhältnis wurde durch „zero filling“ auf 2048 Datenpunkte (Auffüllen des FID mit Nullsignal auf die doppelte Anzahl Datenpunkte) und durch digitales Filtern (Multiplikation der FID-Daten mit einer Exponentialfunktion (8 Hz)) optimiert. Durch die letztere Operation wird das Signal-Rausch-Verhältnis zwar verbessert, die spektrale Auflösung bei Erhalt der Linienintegrale jedoch verschlechtert. Nach dieser Prozedur erfolgte die Fourier-Transformation (Übergang vom Zeit- in den Frequenzbereich) und eine Phasenkorrektur. Mit diesem Schritt wurden Phosphor-Spektren für jeweils 36 Voxel eines jeden Probanden erzeugt (siehe Abbildung 15). Nun wurden die Integrale der korrespondierenden Peak-areas je Voxel als Rohmaß der Metabolitkonzentration automatisch berechnet.

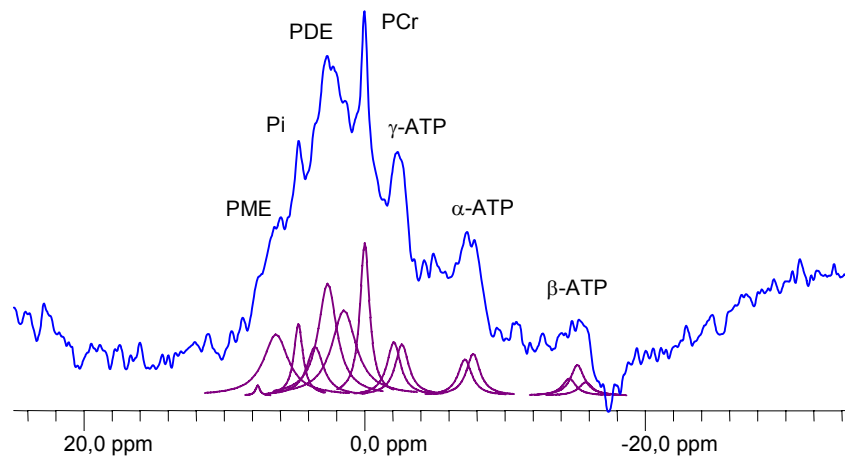


Abbildung 15: typisches ^{31}P -MRS-Spektrum des adulten menschlichen frontalen Kortex einer gesunden Kontrollperson (Riehemann et al. 2000).

Um Störungen oder Verzerrungen, z.B. aufgrund von Abweichungen des Shimming-Feldes bei verschiedenen Messungen bzw. den Einfluß interindividueller, hirnanatomischer Variabilitäten zu minimieren, wurden die Rohwerte jedes Metaboliten auf den mittleren Gesamthosphorgehalt normalisiert. Es wurden also für jeden Probanden relative Konzentrationen von 5 Phosphor-Metaboliten (PME, PDE, Pi, PCr und ATP) für jeweils 36 Voxel errechnet und der nachfolgend erläuterten Statistik unterzogen.

Alle Vorverarbeitungsschritte wurden auf einer Sun Workstation unter Verwendung der Software Xunspec1 (Philips, Best, Niederlande) durchgeführt. Während des gesamten Prozesses waren keine manuellen Eingriffe notwendig.

3.2. STATISTISCHE ANALYSE

Alle statistischen Datenanalysen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 13.0 durchgeführt. Da die Voxel nicht als voneinander unabhängig betrachtet werden können (voxelübergreifende anatomische Strukturen), wurden zur Analyse grundlegender Effekte zunächst für jeden Metaboliten Varianzanalysen (Analysis of Variance, ANOVA) für Wiederholungsmessungen berechnet, in die die Variable VOXEL (1-36) als Innersubjekt-Faktor und die Variablen STATUS (Patient vs. Kontrolle) sowie GESCHLECHT (weiblich vs. männlich) als Zwischensubjekt-Faktoren eingingen. Wenn der Mauchly Test auf Sphärizität eine signifikante Abweichung ergab, wurde die Greenhouse-Geisser Korrektur angewendet. Der Einfachheit halber werden in der

vorliegenden Arbeit lediglich die unkorrigierten Freiheitsgrade und nur signifikante Epsilonwerte ε dargestellt.

Separate Gruppenvergleiche (Patienten- vs. Kontrollgruppe) i.S. von Post-hoc Tests wurden für jeden Metaboliten dann durchgeführt, wenn sich in der initialen komplexen ANOVA für Wiederholungsmessungen eine signifikante Interaktion zwischen STATUS und VOXEL ergab. Ein solcher Interaktionseffekt bedeutet, daß es spezifische Unterschiede der Metabolitenausprägung in einem oder mehreren Voxeln gibt, die nicht durch den Haupteffekt des Gruppierungsfaktors (Patient vs. Kontrolle) aufgeklärt werden können. Oder anders gesagt, daß etwaige Gruppenunterschiede (Patient vs. Kontrolle) von der Lokalisation des Voxels, d.h. der anatomischen Region abhängen. Ziel war es somit, durch gezielte Gruppenvergleiche einzelner Voxel herauszufinden, welche Hirnregionen metabolische Unterschiede aufweisen. Dieselbe Analysestrategie wurde für den Vergleich der Patientenuntergruppen (ersterkrankt, Neuroleptika-naïv vs. wiederholt erkrankt, Neuroleptika-frei) angewendet. Dabei wurde wiederum VOXEL als Innersubjekt-Faktor behandelt und MEDIKATION sowie GESCHLECHT als Zwischensubjekt-Faktoren.

Da sich überraschenderweise zeigte, daß die Metabolitkonzentrationen unterschiedlicher Metabolite für die meisten Voxel hochkorrelativ zusammenhängen, wurde nach der Aufklärung der Gruppeneffekte nun nach der allgemeinen Ausprägung und Ausbreitung von Stoffwechselabweichungen untersucht. Zu diesem Zweck wurde eine explorative Faktorenanalyse (Hauptkomponentenanalyse) berechnet, in die alle Voxelvariablen eingingen, die signifikante Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe erbrachten. Faktorenanalysen basieren auf der Interkorrelationsstruktur zwischen Variablen und erlauben es, latente Dimensionen zu beschreiben. Diese ermöglichen es, die Variablen nach Ähnlichkeit zu gruppieren, wobei Faktorladungen die empirischen Zusammenhänge zwischen den Variablen und den latenten Dimensionen kennzeichnen. Durch die Bildung von Faktorenwerten kann jeder Person ein auf die latenten Dimensionen bezogener Wert zugewiesen werden. Mit dem Auswertungsschritt der Faktorenanalyse wurde bewußt von bisherigen Auswertungsstrategien abgewichen, da es vordergründig um die Aufklärung der Ausprägung und Ausbreitung von Phospholipid- und Energiestoffwechselanomalien bei Schizophrenie ging. Die Faktorenanalyse bietet ferner eine Möglichkeit, dem Problem der α -Fehler-Kumulation bei multiplen statistischen Tests (5 Metabolite/ 36 Voxel/ psychopathologische Variablen aus SANS, SAPS und BPRS) zu begegnen und mögliche Zusammenhänge zur Psychopathologie zu eruieren, ohne dabei Metabolitkonzentrationen auf Gruppen- oder Single-Item Niveau korrelieren zu müssen. Auf Grundlage der 5-faktoriellen

Lösung wurden Faktorenwerte gebildet, die anhand einer univariaten Varianzanalyse einem Gruppenvergleich unterzogen wurden.

Um die Ergebnisse dieser ersten Faktorenanalyse (über alle Voxel mit Gruppenunterschieden) näher zu hinterfragen, wurde eine weitere Faktorenanalyse, nun über jeweils alle Voxel für jeden Metaboliten, gerechnet. Die daraus gewonnenen Faktorenwerte wurden wiederum mit den Variablen für die Psychopathologie korreliert (Spearman's Rho).

4. ERGEBNISSE

4.1. EPIDEMIOLOGISCHE PARAMETER

Wie durch die Parallelisierung der Gruppen beabsichtigt, besteht zwischen Patienten und Kontrollen kein signifikanter Altersunterschied ($F(1;61) = 0,002$, nicht signifikant [n.s.]). Zwischen den Patientenuntergruppen (Neuroleptika-naïve Ersterkrankte vs. Neuroleptika-freie Wiedererkrankte) erreichte die Altersdifferenz erwartungsgemäß fast Signifikanz ($F(1;30) = 4,020$, $p = 0,054$).

Patienten und Kontrollen wurden auch bezüglich des Geschlechts parallelisiert. Die Patientenuntergruppen variierten in der Anzahl männlicher und weiblicher Teilnehmer voneinander, waren jedoch in der Geschlechtsverteilung nicht signifikant unterschiedlich ($\chi^2 = 0,776$, n.s.).

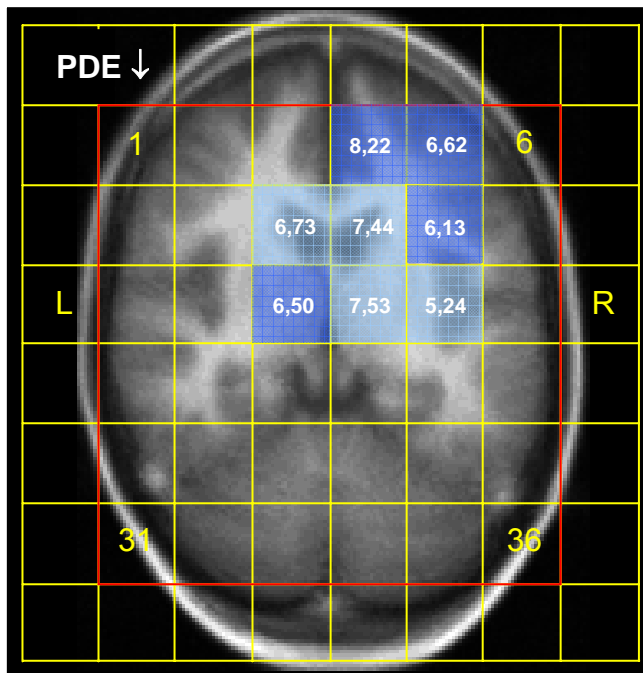
Unter den Patienten waren erwartungsgemäß deutlich mehr Raucher als unter den Gesunden. Bezüglich des Nikotin Abusus besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Neuroleptika-naïven Ersterkrankten und Neuroleptika-freien Wiedererkrankten ($\chi^2 = 0,640$, n.s.). Weder Patienten noch Kontrollen konsumierten Cannabis.

Obwohl man Unterschiede in den psychopathologischen Tests zwischen erst- und wiedererkrankten Patienten (z.B. höhere Punktwerte negativer Symptome bei wiedererkrankten Patienten) erwarten könnte, zeigte der Gruppenvergleich keinen signifikanten Unterschied in den SANS, SAPS und BPRS Summenwerten (SANS: $F(1;30) = 0,003$, n.s.; SAPS: $F(1;30) = 0,000$, n.s.; BPRS: $F(1;30) = 1,388$, n.s.). Signifikant höhere Werte erreichten die BPRS items *Schuldgefühle* ($F(1;30) = 7,563$, $p = 0,011$) und *Feindseligkeit* ($F(1;30) = 5,253$, $p = 0,030$) bei Neuroleptika-naïven Patienten.

4.2. GRUPPENEFFEKTE DER METABOLITKONZENTRATIONEN

ANOVA für Wiederholungsmessungen

Die zunächst gerechnete Varianzanalyse für Wiederholungsmessungen zeigte signifikante VOXEL * STATUS Interaktionen bei allen untersuchten Metaboliten (*PME*: $F(35;2030) = 2,300$, $p = 0,010$, $\varepsilon = 0,305$; *PDE*: $F(35;2030) = 2,551$, $p = 0,011$, $\varepsilon = 0,221$; *Pi*: $F(35;2030) = 1,862$, $p = 0,036$, $\varepsilon = 0,342$; *ATP*: $F(35;2030) = 2,400$, $p = 0,005$, $\varepsilon = 0,339$ und *PCr*: $F(35;2030) = 2,500$, $p = 0,004$, $\varepsilon = 0,332$). Dies zeigt eine Abhängigkeit möglicher Gruppeneffekte von Unterschieden der Metabolitkonzentrationen in bestimmten

**Abbildung 17:**

signifikante VOXEL * STATUS

Interaktionen der Phosphodiester zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. In den farbig hervorgehobenen Voxeln sind niedrigere Werte der PDE-Konzentration bei Patienten verglichen mit den Kontrollen **in Prozent** angegeben.

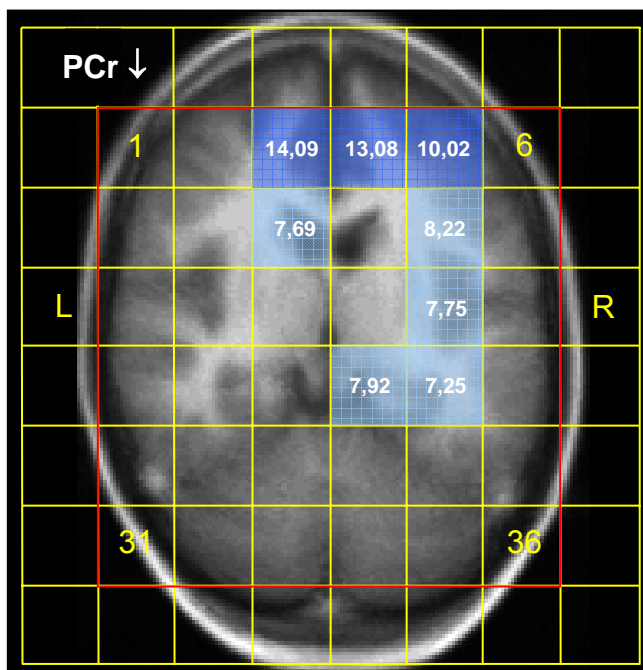
Dunkelblau $p < 0,05$ Hellblau $p < 0,01$

L – linke Hirnhälfte

R – rechte Hirnhälfte

Post-hoc Ergebnisse für energiereiche Phosphate

Die Gesamtwerte der energiereichen Phosphate wiesen keinen Gruppenunterschied zwischen Patienten und Kontrollen auf (PCr : $F(1;60) = 1,526$, n.s.; ATP : $F(1;60) = 0,768$, n.s.; Pi : $F(1;60) = 3,023$, n.s.). Im Vergleich der einzelnen Voxel zeigten sich aber auch hier reduzierte Metabolitkonzentrationen bei schizophrenen Patienten. PCr war reduziert im linken medialen und rechten medialen, lateralen und dorsolateralen Präfrontalkortex, im linken Nucleus caudatus, in der rechten Inselrinde und im rechten medialen Temporallappen einschließlich Hippocampus (siehe Abbildung 18).

**Abbildung 18:**

signifikante VOXEL * STATUS

Interaktionen des Phosphokreatins zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. In den farbig hervorgehobenen Voxeln sind niedrigere Werte der PCr-Konzentration bei Patienten verglichen mit den Kontrollen **in Prozent** angegeben.

Dunkelblau $p < 0,05$ Hellblau $p < 0,01$

L – linke Hirnhälfte

R – rechte Hirnhälfte

ATP zeigte sich reduziert im rechten lateralen Präfrontalkortex (siehe Abbildung 19).

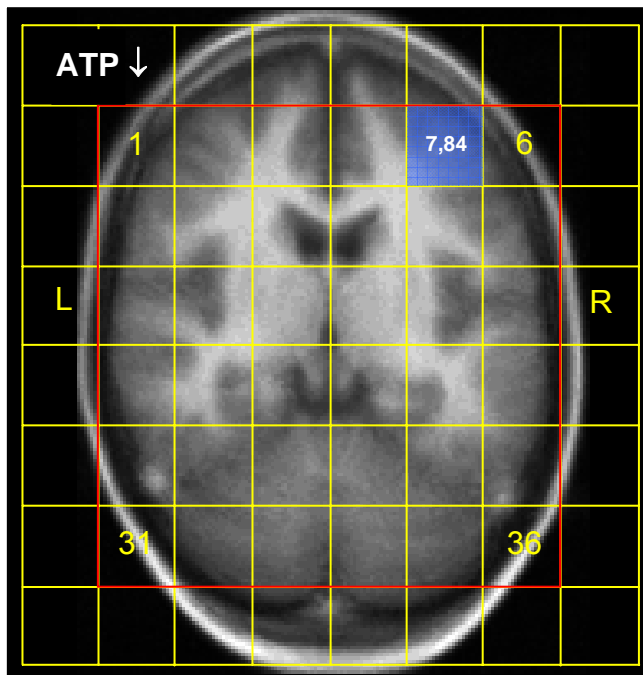


Abbildung 19:

signifikante VOXEL * STATUS

Interaktionen des Adenosintriphosphats zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. In den farbig hervorgehobenen Voxeln sind niedrigere Werte der ATP-Konzentration bei Patienten verglichen mit den Kontrollen *in Prozent* angegeben.

Dunkelblau $p < 0,05$

Hellblau $p < 0,01$

L – linke Hirnhälfte

R – rechte Hirnhälfte

Pi war im linken medialen und rechten medialen, lateralen und dorsolateralen Präfrontalkortex, beidseits im Nucleus caudatus, beidseits im Thalamus und im linken Hippocampus reduziert (siehe Abbildung 20).

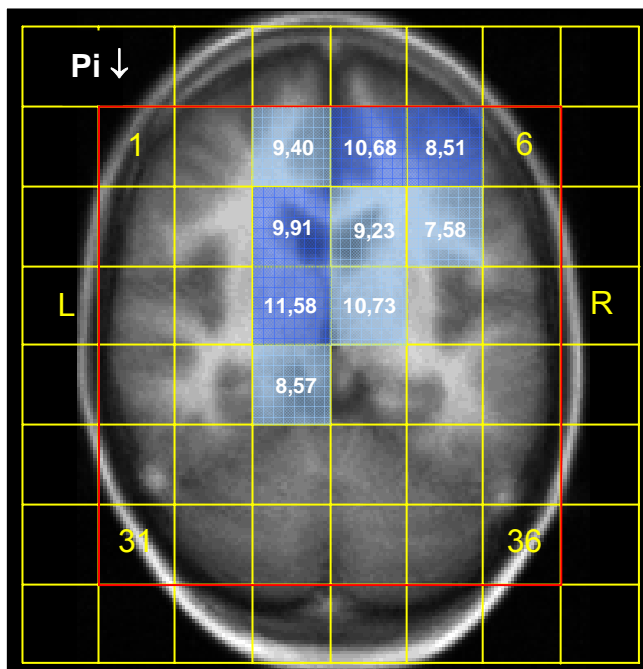


Abbildung 20:

signifikante VOXEL * STATUS

Interaktionen des anorganischen Phosphats zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. In den farbig hervorgehobenen Voxeln sind niedrigere Werte der Pi-Konzentration bei Patienten verglichen mit den Kontrollen *in Prozent* angegeben.

Dunkelblau $p < 0,05$

Hellblau $p < 0,01$

L – linke Hirnhälfte

R – rechte Hirnhälfte

4.3. GRUPPENUNTERSCHIEDE ZWISCHEN NEUROLEPTIKA-NAÏVEN, ERSTERKRANKTEN UND NEUROLEPTIKA-FREIEN, MEHRFACH ERKRANKTEN PATIENTEN

Um möglichen Effekten des Alters, der Erkrankungsdauer oder einer früheren antipsychotischen Medikation innerhalb der Patientenpopulation nachzugehen, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt.

Es fanden sich keine signifikanten MEDIKATION * VOXEL Interaktionen für PME, PDE, PCr und ATP. Hieraus ist zu schließen, daß eine frühere Medikation mit Neuroleptika keinen deutlichen Einfluß auf die Konzentrationen dieser Metabolite hat. Für Pi wurde ebenfalls keine signifikante MEDIKATION * VOXEL Interaktion gefunden, allerdings läßt sich hier ein Trend verzeichnen ($F(35;945) = 1,719$, $p < 0,1$). Post-hoc Tests zeigten signifikant niedrigere Pi Konzentrationen bei Neuroleptika-freien verglichen mit Neuroleptika-naïven Patienten im rechten medialen Präfrontalkortex ($F(1;30) = 5,283$, $p < 0,05$) und im rechten medialen anterioren ($F(1;30) = 6,289$, $p < 0,05$), lateralen anterioren ($F(1;30) = 5,210$, $p < 0,05$) und medialen posterioren Cerebellum ($F(1;30) = 5,886$, $p < 0,05$).

4.4. FAKTORENANALYSE

Für alle Voxel, für die sich signifikante Gruppenunterschiede zeigten, wurde eine Faktorenanalyse (Hauptkomponentenanalyse) berechnet. Für Patienten und Kontrollen wurden (wie bei dieser Art Studie üblich) fünf Faktoren berechnet und jedem Faktor Faktorenwerte zugewiesen. Der erste Faktor erklärte fast die Hälfte der Gesamtvarianz (49,6%), die nächsten 4 Faktoren zusammen etwa 21,2%. Die Faktorladungen für den ersten Faktor waren für alle Variablen größer als 0,5, so daß die Annahme eines allgemeinen (metabolitübergreifenden) Faktors naheliegt. Ausnahme ist hier nur ATP und PDE im rechten lateralen Präfrontalkortex (ATP: 0,349 bzw. PDE: 0,492).

Ein Vergleich der Faktorenwerte des 1. Faktors zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe erbrachte einen hochsignifikanten Unterschied ($F(1;60) = 15,170$, $p < 0,0005$). Für die anderen Faktoren fanden sich keine Unterschiede (alle $F(1;60) < 2,356$, n.s.). Dieses Ergebnis bestätigt die Annahme, daß die gefundenen Gruppenunterschiede in den MRS-Daten statistisch eng zusammenhängen, was bedeutet, daß alle gefunden Metabolitverringierungen untereinander hoch korrelieren.

In der zweiten, sich anschließenden Faktorenanalyse wurden alle 36 Voxel für jeden Metaboliten eingegeben. Auch hier ergaben sich wieder 5-Faktorenlösungen, die allerdings nicht so deutlich auf einen „Generalfaktor“ hinwiesen. Zur besseren Interpretierbarkeit

wurden die Faktoren orthogonal rotiert (Varimax). Zur Veranschaulichung sind die 5 Faktoren für jeden Metaboliten noch einmal in Abbildung 21 dargestellt. Die Voxel-Matrix entspricht der in Abbildung 14 gezeigten Aufteilung und Lokalisation. Die Faktorladungen der einzelnen Voxel sind farblich kodiert dargestellt. Der Anteil aufgeklärter Varianz für jeden Faktor ist jeweils links unten (in %) angegeben.

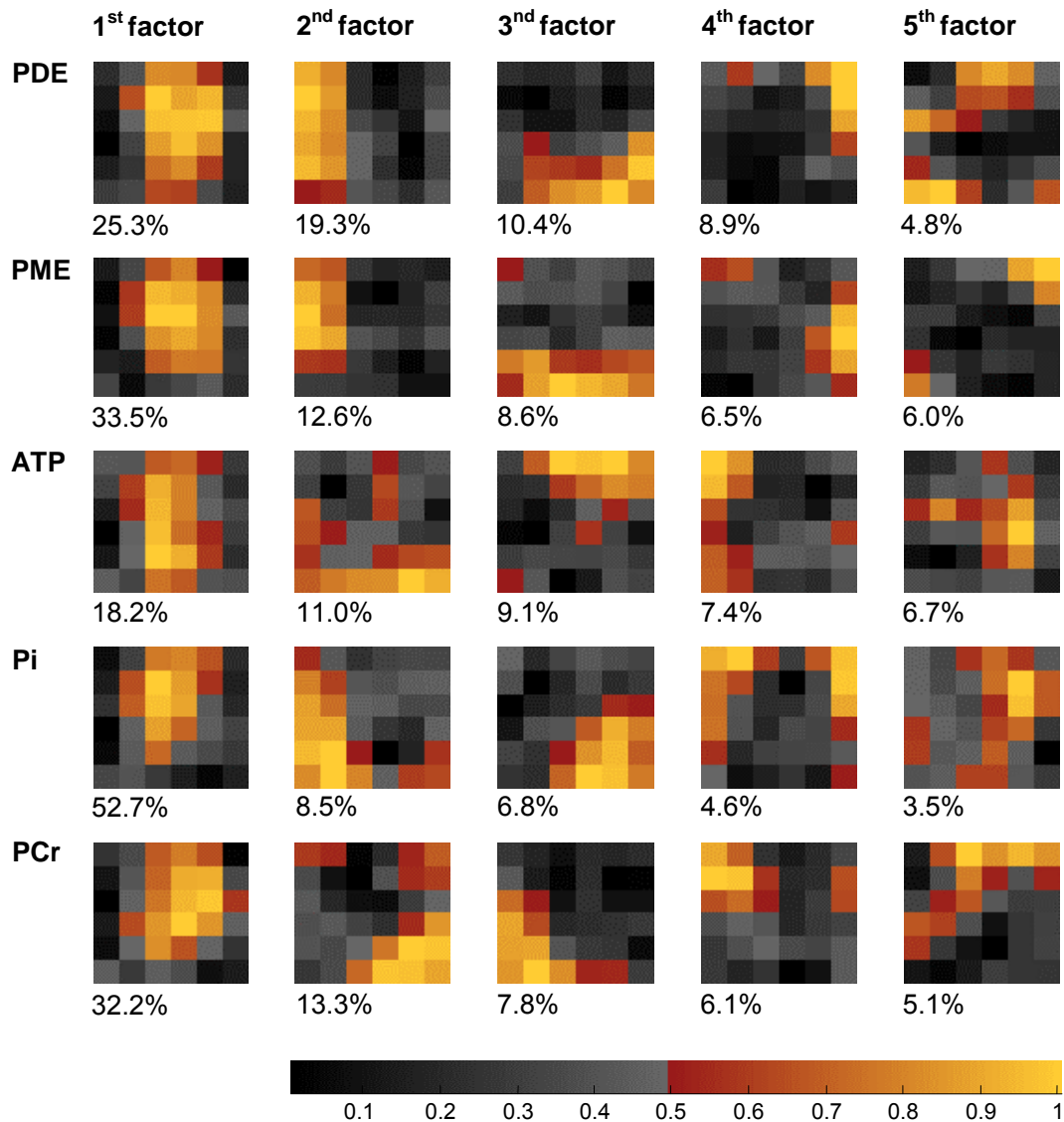


Abbildung 21: Ergebnisse der 2. Faktorenanalyse über die Gesamtdaten. Auffallend sind die Gemeinsamkeiten in der Gruppierung der Metabolitabweichungen, besonders des 1. Faktors.

Die Faktorladungen für PME, PDE, PCr und Pi zeigten erstaunliche Gemeinsamkeiten. Auf den ersten Faktor, der jeweils den größten Anteil an Varianz aufklärt (25,3% bis 52,7%), luden neben Regionen mit grauem Substanzanteil auch Hirnregionen mit einem deutlichen Anteil weißer Substanz hoch.

ANOVA's für diese ersten Faktoren zwischen Patienten- und Kontrollgruppe ergaben signifikante Unterschiede für PME, PDE, PCr und Pi (PME: $F(1;60) = 8,072$, $p < 0,01$; PDE: $F(1;60) = 10,756$, $p < 0,01$; Pi: $F(1;60) = 13,546$, $p < 0,001$; PCr: $F(1;60) = 6,252$, $p < 0,05$). Im Gegensatz dazu war der Anteil aufgeklärter Varianz des 1. Faktors für ATP deutlich geringer (18,2%) und es zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied ($F(1;60) = 0,744$, n.s.). Darüber hinaus wurden nur für 2 weitere Faktoren Unterschiede gefunden, für den 3. Faktor des ATP ($F(1;60) = 5,752$, $p < 0,05$) und für den 5. Faktor des PCr ($F(1;60) = 5,072$, $p < 0,05$). Bei beiden Faktoren waren hohe Faktorladungen zu Voxeln des rechten Frontalhirns zuordenbar.

4.5. MEMBRANPHOSPHOLIPIDE, ENERGIEREICHE PHOSPHATE UND DIE PSYCHOPATHOLOGIE

Die 2D-CSI Technik mit 6 x 6 Voxeln erhöht die Datenmenge verglichen mit Single-Voxel-Techniken auf das 36fache. Infolge dieser Erhöhung der Variablenzahl entstehen Probleme durch die komplexere Datenstruktur in Form einer α -Fehler-Kumulation. Diese ist besonders schwerwiegend, wenn Korrelationen zu weiteren Variablen berechnet werden, so daß Alternativen einer α -Fehler Adjustierung zu berücksichtigen sind.

Eine Möglichkeit (die auch in dieser Arbeit angewendet wurde) ist es, individuelle Faktorenwerte anstelle von einzelnen Voxelwerten zu korrelieren.

Da sich nur für den ersten Faktor bei der Faktorenanalyse, in die nur signifikante Voxel eingingen, signifikante Gruppenunterschiede ergaben, wurden nur diese Faktorenwerte weiter analysiert. Signifikante negative Korrelationen wurden für den BPRS Summenwert ($r = -0,436$, $p < 0,05$), das BPRS item *Angst* ($r = -0,383$, $p < 0,05$) und das BPRS item *Gespanntheit* ($r = -0,478$, $p < 0,05$) gefunden. Korrelationen mit SANS und SAPS blieben unterhalb der Signifikanzgrenze.

Hinsichtlich der Faktorenanalysen, in die jeweils alle Voxel jedes Metaboliten eingingen, ergaben sich nur für den 1. Faktor von Pi signifikante Korrelationen zur Psychopathologie (BPRS Summenwert: $r = -0,526$, $p < 0,01$; BPRS *Angst*: $r = -0,467$, $p < 0,05$; BPRS *Gespanntheit*: $r = -0,541$, $p < 0,01$; BPRS *Misstrauen*: $r = -0,486$, $p < 0,01$; BPRS *Maniertheit und Haltungsauffälligkeiten*: $r = 0,408$, $p < 0,05$).

5. DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Veränderungen im Phospholipid- und Energiestoffwechsel gleichzeitig in pathophysiologisch relevanten Schlüsselregionen schizophrener Erkrankungen zu untersuchen. Hierzu kam eine ^{31}P -CSI Sequenz im 2D-Design zur Anwendung. Da die Untersuchung von einem Entwicklungskonzept der Schizophrenie ausgeht, wurde die Zeitspanne zwischen erster Akutmanifestation und ersten Wiederholungsepisoden als Targetintervall angesehen. Die Patientenpopulation umfasst eine vergleichsweise große Anzahl unmedizierter Ersterkrankter, von denen mehr als $\frac{1}{3}$ bis zum Untersuchungszeitpunkt noch keinerlei neuroleptische Medikation erhalten hatten.

5.1. LIPIDMETABOLISMUS (PME und PDE)

Im Hauptbefund der Phospholipidmetabolite fand sich eine multiregional ausgebreitete Verminderung von Phosphomono- und Phosphodiestern. Für Phosphomonoester betraf diese Veränderung beidseits den medialen Präfrontalkortex, den linken Nucleus caudatus, den linken Thalamus, die linke Inselrinde, beidseits den medialen Temporallappen einschließlich Hippocampus und beidseits das anteriore Cerebellum.

Der Befund verringerter PME spiegelt den Haupttrend in der aktuellen Literatur wider. Bei Neuroleptika-naïven Ersterkrankten wurde eine PME Verringerung in drei Studien im Präfrontalkortex (Keshavan et al. 1991, Pettegrew et al. 1991, Stanley et al. 1995) und in einer Studie bilateral im Temporallappen (Fukuzako et al. 1999a) gefunden. Zusätzlich konnte eine kleinere Studie der eigenen Abteilung, die ähnlich zu der hier benutzten Methode auch die 2D-CSI Technik nutzte, verringerte PME-Konzentrationen im linken Thalamus, im rechten Mediotemporalkortex und im rechten Cerebellum, allerdings nicht im Frontallappen, zeigen (Volz et al. 2000). Zusammengenommen konnten verringerte PME-Spiegel bei allen bisher veröffentlichten ^{31}P -MRS Studien gezeigt werden und repräsentieren somit einen konsistenten Befund bei unbehandelter Schizophrenie (siehe Tabelle 14). Bemerkenswert an der vorliegenden Arbeit ist, daß die Abweichung der PME in allen vorbekannten Regionen bei derselben Patientengruppe gezeigt werden konnte. Darüber hinaus zeigt die vorliegende Studie auch PME Abnahmen in Voxeln mit hohem Anteil weißer Substanz (z.B. den präfrontalen Voxeln 3 und 4).

Tabelle 14: Bisherige ^{31}P -MRS Befunde bei unbehandelter Schizophrenie. Grün markiert sind mit unseren Ergebnissen übereinstimmende Befunde. Rot markiert sind unseren Ergebnissen widersprechende Befunde.

Autor (Jahr)	Versuchspopulation	MRS Methode, Voxelgröße	Lokalisation im Gehirn	Zusammenfassung der Befunde	Ergebnisse									
					PME		PDE		β -ATP		Pi		PCr	
					li	re	li	re	li	re	li	re	li	re
Pettegrew et al. 1991	11 Neuroleptika-naïve Ersterkrankte (ØAlter: 24 Jahre, 7M/4F, ØErkrankungsdauer: 19 Monate), 10 Kontrollen (ØAlter: 24 Jahre, 6M/4F, nach Alter, Geschlecht und Bildungsstand parallelisiert)	Oberflächen-spule 1,5 Tesla DRESS 15-20cm ³	präfrontaler Cortex (li + re)	PME ↓ (23,6%), PDE ↑ (13,0%), β -ATP ↑ (21,6%), Pi ↓ (20,2%)	↓		↑		↑		↓			
Keshavan et al. 1991	1 Patientin (31 Jahre) die an Schizophrenie erkrankte ein Jahr nach einer MRS Messung als Kontrolle	DRESS 15-20cm ³	präfrontaler Cortex (li + re)	PME ↓ (27,5%), PDE ↑ (25,6%)	↓		↑							
Stanley et al. 1995	29 Patienten (11 Neuroleptika-naïv, ØAlter: 26 Jahre, 8M/3F, ØErkrankungsdauer: 2 Jahre; 8 Erstdiagnostizierte unter Neuroleptika, ØAlter: 23 Jahre, 8M, ØErkrankungsdauer: 4 Jahre; 10 Langzeitmedizierte, ØAlter: 43 Jahre, 9M/1F, ØErkrankungsdauer: 18 Jahre), 21 Kontrollen (ØAlter: 31 Jahre, 17M/4F)	Oberflächen-spule 2 Tesla FROGS 15-20cm ³	präfrontaler Cortex (li)	PME ↓ (20% in allen drei Patientengruppen), PDE ↑ (bei Neuroleptika-naïven Patienten), Pi ↓ (bei Erstdiagnostizierten Patienten unter Neuroleptika)	↓		↑				↓			
Volz et al. 1997b	60 Patienten (10 Neuroleptika-frei, ØAlter: 34 Jahre, 6M/4F, ØErkrankungsdauer: 6 Jahre; 50 medizierte, ØAlter: 38 Jahre, 31M/19F, ØErkrankungsdauer: 10 Jahre), 36 Kontrollen (ØAlter: 35 Jahre, 20M/16F)	ISIS 39cm ³	präfrontaler Cortex (li + re)	PCr ↑ (unter NL 11,0%), PDE ↓ (NL-frei 8,6%, unter NL 6,8%); bei NL-freien Pat Korrelation von SANS mit ATP (negativ), PCr/ATP (positiv) und Pi (positiv)			↓						↑	
Fukuzako et al. 1999a	17 Neuroleptika-naïve Patienten (ØAlter: 23 Jahre, 10M/7F, ØErkrankungsdauer: 0,5 Jahre), 17 Kontrollen (ØAlter: 23 Jahre, 10M/7F)	CSI 72cm ³	Temporallappen	PME ↓ (bilateral 9,0%), PDE ↑ (bilateral 8,1%), links PCr ↑ (10,3%)	↓		↑						↑	
Volz et al. 2000	11 Patienten (7 Neuroleptika-naïv, 4 Neuroleptika-frei, ØAlter: 33 Jahre, 8M/3F, ØErkrankungsdauer: 7 Jahre), 11 Kontrollen (nach Alter und Geschlecht parallelisiert)	CSI 19cm ³	Cerebrum, Cerebellum	frontal: rechts PDE ↓, links PCr ↓, rechts ATP ↓				↓		↓			↓	
Yacubian et al. 2002	53 Patienten (18 Neuroleptika-naïv, 35 Neuroleptika-frei), 35 Kontrollen (nach Alter, Geschlecht und Bildung parallelisiert)	ISIS 39cm ³	Präfrontalkortex (li)	PDE ↓ bei Neuroleptika-naïven im Gegensatz zu Kontrollen und Neuroleptika-freien Patienten; negative Korrelation zwischen PME und PDE bei Kontrollen, nicht bei Patienten			↓							

Für Phosphodiester (PDE) zeigten sich in der vorliegenden Arbeit im rechten medialen und lateralen Präfrontalkortex, beidseits im Nucleus caudatus, beidseits im Thalamus und in der rechten Inselrinde verminderte Konzentrationen.

Zumindest der Befund in präfrontalen Regionen widerspricht den klassischen Daten bei unmedizierten Ersterkrankten, die eine PDE-Erhöhung zeigten (Keshavan et al. 1991, Pettegrew et al. 1991, Stanley et al. 1995), stimmt aber mit den Ergebnissen neuerer Arbeiten (Volz et al. 1997b, Volz et al. 2000, Yacubian et al. 2002) überein. PDE-Veränderungen in Hirnarealen wie dem Nucleus caudatus, dem Thalamus oder der Inselrinde wurden bisher noch nicht bei unmedizierten Schizophreniepatienten berichtet (siehe Tabelle 14). Ähnlich den Abweichungen der Phosphomonoester zeigte sich auch bei den Phosphodiestern eine multiregionale Verteilung der Metabolitveränderungen, auch in Voxeln, die von weißer Substanz dominiert werden (z.B. den präfrontalen Voxeln 4 und 11). Erklärungsansätze für die Heterogenität der PDE-Befunde im Präfrontalkortex ergeben sich neben den bereits erwähnten unterschiedlichen methodischen Voraussetzungen (verwendete Spule, Aufnahmesequenz, Feldstärke) auch aus der Vielfalt der Metabolite innerhalb der PDE-Resonanz, die je nach Technik unterschiedlich gewichtet sein können. Das wird aus einer Arbeit bei chronisch schizophrenen Patienten deutlich (Potwarka et al. 1999). Ein erhöhtes PDE Signal (GPC + GPE + MP) wird in der Literatur traditionell auf erhöhte GPE- bzw. GPC-Level, welche als Abbauprodukte der Phospholipide gelten, zurückgeführt und entsprechend als Zeichen eines erhöhten Membranturnovers interpretiert. Potwarka et al. (1999), die die ^{31}P -Spektren schizophrener Patienten unter Protonenentkopplung untersuchten, konnten den Anstieg der PDE-Resonanz auf einen Peak mobiler Phospholipide (MP) zurückführen und nicht, wie bisher angenommen, auf die Phospholipidabbauprodukte GPE und GPC.

Die Tatsache, daß die Spektren neben den frei beweglichen PME- und PDE-Komponenten zusätzlich noch breite Untergrundresonanzen beinhalten, die sogenannte „breite Komponente“, zeigt die Schwierigkeit bei Quantifizierung und gruppenübergreifendem Vergleichen der PME- und PDE-Signale. Diese „breite Komponente“ besteht aus kleinen phosphorylierten Proteinen, Vesikeln (z.B. zum Transmittertransport), Mizellen und Teilen des Phospholipidbilayers der Zellmembranen (Stanley et al. 2000). In einer post mortem Studie von Gabriel et al. (1997) wurden bei schizophrenen Patienten im anterioren Cingulum höhere Konzentrationen an präsynaptischen Proteinen gefunden, was die Befunde von Potwarka et al. 1999 unterlegt.

In der vorliegenden Arbeit wurde während der Vorverarbeitung der gemessenen Zeitsignale ein „Convolution Difference Filter“ benutzt, um die Bestandteile mit kurzer T_2 -Relaxationszeit zu unterdrücken. Dadurch wurde die breite Komponente, die bei Potwarka et al. (1999) einen Großteil der MP ausmachte, vor der Auswertung der Spektren weitgehend herausgefiltert. Die gemessenen PDE-Veränderungen setzen sich daher in der vorliegenden Arbeit hauptsächlich aus den Komponenten mit längerer T_2 -Relaxationszeit zusammen, sprich den frei beweglichen Metaboliten des Phospholipidabbaus (GPE und GPC). Wir gehen also davon aus, daß die PDE in der vorliegenden Arbeit vermindert sind, weil im Vergleich zu den Voruntersuchungen die MP herausgefiltert wurden. Dies stellt auch den klassischen Interpretationsansatz eines erhöhten Membranturnovers, nachdem die PDE-Erhöhung auf vermehrten Phospholipidabbauprodukten basiert, in Frage.

Betrachtet man den gegenwärtigen Kenntnisstand, so läßt sich sagen, daß unsere PME-Befunde die Vermutung von verringerter Verfügbarkeit von Phospholipidvorstufen, die für den Membranaufbau erforderlich sind, stützen. Unsere PDE-Befunde reflektieren am ehesten eine multiregional verteilte Verringerung von Membranabbauprodukten (GPE und GPC). Die in der Literatur vorherrschende Annahme eines erhöhten Membranumsatzes könnte durch den beschleunigten Membranabbau und die kompensatorisch erhöhte Membransynthese eine Erschöpfung von Membran-Vorläufermolekülen erklären, würde aber vermutlich zu einem Anstieg von GPE und GPC führen. In einer Zellkulturstudie wurden die PME- und PDE-Veränderungen auf eine Störung in der metabolischen Kompartimentierung der PC-Biosynthese bei schizophrenen Patienten zurückgeführt, die zu einer Verminderung der PME-Konzentration führt und den PDE-Spiegel in einer Sekundärreaktion ansteigen läßt, in der sich der Phospholipid-Katabolismus mit dem Ziel erhöht, zusätzliches Cholin zu produzieren, um die PC-Biosynthese aufrecht zu erhalten (George und Spence 1996). Dieser komplizierte Sachverhalt läßt sich noch einmal in Abbildung 22 nachvollziehen.

Eine PDE-Erhöhung konnte aber in dieser Studie nicht gezeigt werden. Die gefundenen multiregionalen Konzentrationsverringierungen sowohl der Phospholipidvorstufen als auch der Phospholipidabbauprodukte sprechen daher eher für eine gestörte Phospholipidsynthese als für einen beschleunigten Phospholipidabbau, der allerdings auch nicht ausgeschlossen ist. Ebenso wäre es möglich, daß die Störung im Phospholipidabbau liegt und damit zu wenig Ausgangsstoffe (z.B. Cholin) für die Synthese zur Verfügung stehen, was ebenfalls zu verringerten PME- und PDE-Konzentrationen führen würde. Auch ein energetischer Mangelzustand der Zelle (siehe nächstes Kapitel) könnte zu einer Verringerung von PME- und PDE-Resonanzen führen, da sowohl die Phospholipidsynthese als auch der

Phospholipidabbau energieabhängige Prozesse darstellen. Obwohl sich letztlich die Ursache der gefundenen metabolischen Veränderungen nicht hinreichend klären läßt, kann davon ausgegangen werden, daß die gefundenen Alterationen ein gestörtes Gleichgewicht zwischen katabolen und anabolen Prozessen im Phospholipidstoffwechsel widerspiegeln.

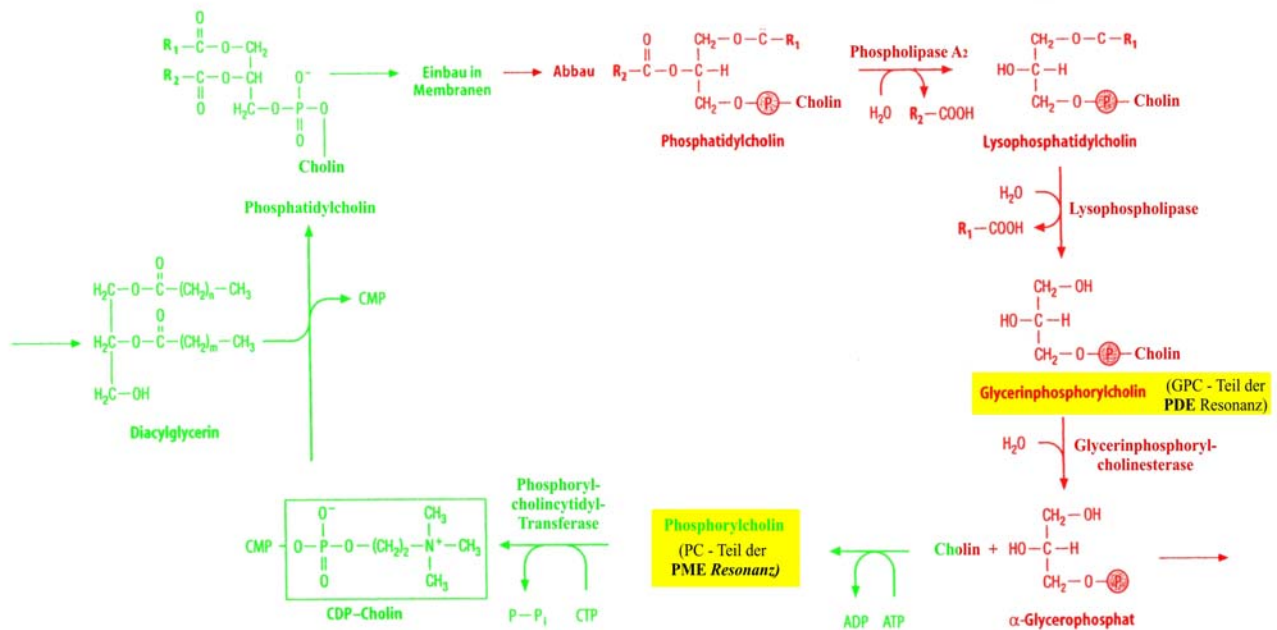


Abbildung 22: Stoffwechsel der Phospholipide am Beispiel des Phosphatidylcholins. Modifiziert nach Löffler 2003.

Rot dargestellt ist der Phospholipid-Abbau,
grün die Phospholipid-Synthese.

Gelb markiert sind die mittels ³¹P-MRS detektierbaren Verbindungen.

Der Haupttrend geht also sowohl bei den PME wie auch bei den PDE in Richtung einer multiregionalen Verringerung. Die PME-Verringerungen sind dabei noch ausgedehnter als die PDE-Verringerungen (hauptsächlich den Frontallappen und den Thalamus betreffend) und schließen noch beide Hippocampi und das anteriore Cerebellum mit ein. Die metabolischen Alterationen scheinen nicht generalisiert, d.h. gleichermaßen das ganze Gehirn betreffend, ausgeprägt zu sein. Vielmehr folgen die Metabolitveränderungen einem komplexen Verteilungsmuster mit erkennbaren Schlüsselstrukturen (medialer Präfrontalkortex, Nucleus caudatus, Thalamus, medialer Temporallappen). Eine mögliche Erklärung dafür ist, daß die pathologischen Veränderungen in verschiedenen Hirngebieten in unterschiedlichem Maße ausgeprägt sind. Eine andere Erklärung wäre eine Art Fortschreiten der Veränderung ausgehend von einer Primärregion (z.B. dem medialen Temporallappen) zu anderen, sekundär involvierten Regionen (z.B. dem Präfrontalkortex). Hieraus ergäbe sich auch Erklärungsspielraum für eine Beteiligung weißer Substanz (z.B. den fronto-thalamischen Bahnen).

Ein Hinweis auf eine solche Beteiligung ergibt sich aus dem Befund, daß verschiedene miteinander vernetzte Hirnregionen das gleiche Profil der metabolischen Veränderungen aufweisen, was in den meisten vorhergehenden Studien, welche sich auf einzelne Hirnregionen konzentrierten (Keshavan et al. 2000, Stanley et al. 2000, Fukuzako 2001) nicht gezeigt werden konnte. Ferner weisen die gefundenen PME- und PDE-Reduktionen in Voxeln, in denen die weiße Substanz dominiert, darauf hin, daß auch dort metabolische Veränderungen stattgefunden haben. Es ist unwahrscheinlich, daß die Metabolitveränderungen in diesen Voxeln ausschließlich auf Veränderungen der grauen Substanz zurückzuführen sind.

Die Voxelanteile weißer Substanz enthalten Fasern von fronto-subcorticalen Verbindungen, welche reich myelinisiert sind. Myelinscheiden bestehen größtenteils aus Lipiden, einschließlich eines hohen Anteils an Phospholipiden, welche in den PME- und PDE-Peaks auftauchen. In Verbindung mit Abweichungen der weißen Substanz, welche mittels strukturellem MRT, Magnetic Transfer Imaging (MTI) und Diffusion Tensor Imaging (DTI) gezeigt wurden (Davis et al. 2003, Kanaan et al. 2005, Kubicki et al. 2007), legen die gefundenen Veränderungen einen gestörten Phospholipidmetabolismus, nicht nur in den neuronalen Zellkörpern, sondern auch entlang der myelinisierten Fasern, die die Vernetzungen zu anderen Hirnregionen herstellen, nahe.

5.2. ENERGIEMETABOLISMUS (ATP, PCr und Pi)

Auch die energiereichen Phosphate waren in unserer Patientenpopulation insgesamt verringert nachweisbar. Für PCr, den wichtigsten Kurzzeitenergiespeicher der Zelle, traf das beidseits im präfrontalen Kortex, im linken Nucleus caudatus, in der rechten Inselrinde und im rechten medialen Temporallappen einschließlich Hippocampus zu. Die links präfrontale PCr-Verringerung entspricht einem früheren Befund unserer Abteilung an einer anderen unmedizierten Patientenpopulation und stellt einen Replikationsbefund dar (Volz et al. 2000). Eine PCr-Erhöhung im linken Temporallappen, welche von Fukuzako et al. 1999 bei Neuroleptika-naïven Patienten gefunden wurde, konnte hingegen in dieser Studie nicht repliziert werden. Für Veränderungen der relativen PCr-Konzentration in anderen Hirngebieten existieren keine Vorbefunde, so daß unsere Ergebnisse im Nucleus caudatus, der Inselrinde und im Hippocampus als Erstbefund zunächst für sich alleine stehen. Die ATP-Verringerung rechts präfrontal weicht zwar von klassischen Befunden ab (Pettegrew et al. 1991), steht aber wiederum im Einklang mit früheren, methodisch ähnlich erhobenen

Befunden der eigenen Arbeitsgruppe, die eine ATP-Verringerung beidseits im medialen sowie im rechten lateralen und dorsolateralen präfrontalen Kortex zeigte (Volz et al. 2000). Da Pi sowohl in phospholipid- als auch energieumsetzende Prozesse involviert ist, würde man aufgrund der multiregional ausgebreiteten PME-, PDE- und PCr-Veränderungen auch entsprechend weitreichende Pi-Abweichungen erwarten. Interessanterweise war genau das der Fall. Pi zeigte sich beidseits in präfrontalen Hirnarealen, im Nucleus caudatus, im Thalamus und im linken Hippocampus reduziert. Die Befunde in frontalen Hirngebieten entsprechen hierbei den früheren Befunden von Pettegrew et al. (1991) und Stanley et al. (1995). Die Pi-Abweichungen in allen anderen Hirnregionen entsprechen Erstbefunden und bedürfen trotz ihrer biochemischen Plausibilität weiterer Bestätigung. Die besprochenen Befunde sind zur Übersicht noch einmal in Tabelle 14 aufgeführt.

Das bisherige pathophysiologische Modell für Energie-Phospholipid-Abweichungen beruht auf der Annahme eines frontalen Hypo- und eines temporalen Hypermetabolismus. Die Verringerung von Pi und PCr beidseits im medialen und im rechten lateralen präfrontalen Kortex stützt die Annahme einer präfrontalen energetischen Mangelsituation. Allerdings scheint diese Störung im Energieumsatz auch andere Hirnregionen (Nucleus caudatus, Thalamus, Temporallappen einschließlich Hippocampus) zu betreffen, womit das initial angesprochene Modell an seine Grenzen stößt.

Die Interpretation der Pi-Veränderungen ist noch komplexer, da Pi gleichermaßen in die oxidative Phosphorylierung und die Phospholipid-Synthese eingebunden ist. Pi entsteht bei energieverbrauchenden Prozessen ($\text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + \text{Pi} + \text{Energie}$). Somit würde man bei einem erhöhten Energiebedarf auch erhöhte Pi-Konzentrationen erwarten. Dies war in dieser Studie nicht der Fall. Auf der anderen Seite ist eine gestörte Phospholipidsynthese mit einem erhöhten Bedarf an phosphorylierten Lipidvorstufen verbunden und könnte auf diese Weise zu verringerten Pi-Konzentrationen führen. Ein anderer Erklärungsansatz wäre, daß verringerte Pi-Werte Hinweis einer gestörten ATP Synthese mit der Konsequenz begrenzter Energieressourcen sind, was ebenfalls die verringerten Werte energiespeichernder Verbindungen (PCr) erklären würde. Auf Grundlage der vorliegenden Daten ist eine abschließende Klärung hierüber nicht möglich. Allerdings ist es wahrscheinlich, daß die Pi-Abweichungen in ihrer Ausbreitung den PCr-Abweichungen folgen, daß sie als Teil einer komplexen Energiestoffwechselstörung zu sehen sind. Weiterhin deuten das Verteilungsmuster der metabolischen Veränderungen und nicht zuletzt das deutliche Ergebnis der Faktorenanalyse darauf hin, daß Abweichungen im Phospholipidstoffwechsel von Abweichungen im Stoffwechsel energiereicher Phosphate begleitet werden. Dieser Befund

stellt eine direkte Verbindung zwischen den Metaboliten des Phospholipid- und des Energiestoffwechsels her und läßt auf einen allgemeinen zellulären Defekt schließen.

Ein solcher struktureller Defekt könnte z.B. eine Verringerung des neuronalen Zellvolumens oder der synaptischen Konnektivität sein, was dann auch die myelinisierten Axone betreffen würde. Dafür spricht, daß ähnlich den Phospholipidmetaboliten Voxel mit einem hohen Anteil weißer Substanz von den metabolischen Veränderungen betroffen sind, was auf die Einbeziehung sowohl grauer als auch weißer Substanz in die Stoffwechselabweichungen hindeutet. Lokalisatorisch sind am ehesten der Präfrontalkortex sowie fronto-thalamo-striatale Bahnen betroffen.

5.3 VERBINDUNGEN DER METABOLISCHEN BEFUNDE ZUR PSYCHOPATHOLOGIE

In der Faktorenanalyse zeigten sich Korrelationen zwischen dem 1. Faktor und den BPRS-Scores. Dieser Faktor, der eine verringerte Konzentration von PME, PDE, PCr und Pi beidseits im medialen und dorsolateralen Präfrontalkortex, beidseitig im Nucleus caudatus, im Thalamus, im medialen Temporallappen, im Hippocampus und im anterioren Cerebellum repräsentiert, zeigte eine inverse Verbindung mit der allgemeinen Schwere der Erkrankung (BPRS-Summenscore) und mit positiv-symptomatischen Einzelitems (Ängstlichkeit, Gespanntheit), jedoch nicht mit SAPS-Scores. Dies unterstützt die Vorstellung einer erhöhten neuronalen Aktivität in Erkrankungsphasen mit positiver Symptomatik.

Die Verringerung von Pi, welche wie oben besprochen, Störungen sowohl im Phospholipid- als auch im Energiemetabolismus anzeigt, scheint eine sehr sensitive Verbindung mit der Phänomenologie der Erkrankung zu haben und zeigt signifikante negative Korrelationen zu dem BPRS-Summenscore sowie zu den BPRS-items Ängstlichkeit, Gespanntheit, Mißtrauen und Manieriertheit. Obwohl auch dies tendenziell eine Assoziation zu positiven Symptomanteilen andeutet, fanden sich auch hier keine entsprechenden Korrelationen mit SAPS-Scores. Das Fehlen von Korrelationen mit den SANS- und SAPS-Summenscores könnte darauf hindeuten, daß die metabolischen Abweichungen eher mit allgemeinen Symptomen assoziiert sind als mit der differenzierten Gesamtheit negativer bzw. positiver Symptome.

Die Verbindung zwischen Änderungen des Phospholipid- und Energiestoffwechsels und der Psychopathologie war noch nie Inhalt von 2D-CSI Studien bei unmedizierten Patienten. Jedoch wurden bereits früher Single-Voxel Daten mit der psychopathologischen Symptomatik von Schizophrenen korreliert, wobei Shioiri et al. (1994) bei chronischen Patienten eine Erniedrigung von PME im Frontallappen, insbesondere bei Patienten mit hochgradiger

Negativsymptomatik, feststellen konnte. Eine positive Korrelation zwischen links temporalem PDE und der Positivsymptomatik des BPRS fanden Fukuzako et al. 1996 ebenfalls bei chronischen Patienten. In einer Untersuchung der eigenen Arbeitsgruppe des Frontallappens von 60 schizophrenen Patienten (davon 10 Neuroleptika-frei) konnten für die Subgruppe der zum Meßzeitpunkt Neuroleptika-freien Schizophrenen eine hohe negative Korrelation zwischen dem ATP-Gehalt und dem BPRS- und SANS-Gesamtscore, sowie den affektiven und alogischen Subscores der SANS gezeigt werden (Volz et al. 1997b). Hohe positive Korrelationen bestanden auch zwischen dem Pi-Gehalt und dem SANS-Gesamtscore, sowie dem SANS-Subscore Aufmerksamkeit. Somit waren in dieser Studie die Neuroleptika-freien Schizophrenen mit hoher Negativsymptomatik ganz besonders durch eine reduzierte Energieutilisation im Frontallappen gekennzeichnet. Dieser Befund wurde entsprechend dem Postulat der Hypofrontalität gedeutet.

Abschließend läßt sich sagen, daß die erstmals in dieser Studie gefundenen Zusammenhänge zwischen komplexen multifokalen Stoffwechselabweichungen und Phänomenologie der weiteren Forschung bedürfen um zuverlässige Aussagen über die Beziehungen dieser Aspekte zueinander aufzudecken.

5.4. BEDEUTUNG FÜR DIE VERSCHIEDENEN SCHIZOPHRENIEHYPOTHESEN

In Übereinstimmung mit dem Entwicklungsmodell der Schizophrenie zeigten sich die gefundenen Phospholipidabweichungen bereits bei ersterkrankten, unbehandelten Schizophrenen. Die Arbeit von Pettegrew et al. (1991), die ebenfalls Änderungen sowohl im Phospholipid- als auch im Energiestoffwechsel in der präfrontalen Region 11 ersterkrankter, Neuroleptika-naïver Patienten verglichen mit gesunden Kontrollen zeigte, war die erste, die die Feinberg-Hypothese einer gestörten neuronalen Entwicklung zu Grunde legte. Als Ursache für die Dysfunktion neuronaler Netzwerke wurde von Feinberg (1990) exzessives „Pruning“, d.h. Ausdünnen kortikokortikaler und kortikosubkortikaler Synapsen während der Hirnreifung angenommen. Innerhalb der normalen Hirnentwicklung kommt es während der ersten Lebensjahre zu einer Überproduktion von Neuronen. Nachfolgend werden in einem Prozeß, der als Pruning bezeichnet wird, in den für die Kognition wichtigen Arealen Neurone wieder selektiv eliminiert. Bei später für Schizophrenie prädisponierten Individuen findet hier eine Störung statt, wobei nicht geklärt ist, ob zu viele, zu wenige oder die falschen Synapsen eliminiert werden (Keshavan et al. 1994). Da die gefundenen Abweichungen im Membranstoffwechsel bereits bei ersterkrankten, unbehandelten Patienten nachweisbar waren,

können Veränderungen der Membranlipide als biochemisches Korrelat einer z.B. genetisch bedingten Entwicklungsstörung des ZNS interpretiert werden. Sogar zwei Jahre vor einer ersten Akutsymptomatik wurde kasuistisch über einen veränderten Membranstoffwechsel berichtet (Keshavan et al. 1991).

Die gefundenen Übereinstimmungen bei der Abweichung von Metaboliten des Phospholipid- und des Energiestoffwechsels veranschaulichen eine Verbindung zwischen Energiebereitstellung und Biochemie der Lipide. Wie besprochen, sprechen die in dieser Studie gefundenen Phospholipidalterationen eher für eine gestörte Phospholipidsynthese als für einen beschleunigten Phospholipidabbau. Diese Befunde sind mit bis in die erste akute Erkrankungsphase hineinreichenden Störungen neuroplastischer Abläufe vereinbar. Hieraus ergeben sich weitreichende Implikationen.

Die gefundenen Störungen der neuronalen Membrankonfiguration könnten sich gleichermaßen auf dopaminerge wie glutamaterge Informationsverarbeitungsprozesse auswirken und damit biochemisches Korrelat verschiedener Transmittermodelle sein (Laruelle 1998, Heinz 2000). Auch die weiter oben erwähnten strukturellen Veränderungen im Gehirn könnten Folge dysregulierter Membranauf- und abbauvorgänge sein.

Bezüglich des Energiemetabolismus ergab sich mittels ^{31}P -MRS bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden bisher ein gesteigerter Nachweis der energiereichen Phosphate im Frontalhirn, was als Ausdruck eines geringeren Energieverbrauchs in dieser Hirnregion gewertet wurde. Im Temporalhirn deuteten die Befunde auf einen gesteigerten Energieumsatz (β -ATP vermindert) hin, so daß für die Schizophrenie die Hypothese einer frontalen Hypoaktivität bei gleichzeitiger temporaler Hyperaktivität geäußert wurde. In Übereinstimmung mit der Hypothese einer Hypofrontalität bei schizophrenen Psychosen könnten die in dieser Arbeit reduzierten energiereichen Phosphate bei erkrankten unbehandelten Patienten in der verminderten Bereitstellung chemisch gebundener Energiereserven begründet liegen. Die Hypothese einer frontalen Hypoaktivität bei gleichzeitiger temporaler Hyperaktivität kann hingegen nicht vorbehaltlos unterstützt werden. Seitdem es möglich ist, die Verteilungsmuster der Phosphormetabolite im Gehirn zu beurteilen und funktionelle Interaktionen direkt zu untersuchen, wurden die schizophreniespezifischen Störungen eher als eine Störung von funktionellen Netzwerken als eine isolierte Störung einzelner Hirnareale aufgefasst. In dem Modell der Dyskonnektivität wird ein Defekt angenommen, der die Kommunikation einzelner Hirnareale untereinander betrifft (Weinberger und Lipska 1995, Andreasen et al. 1998). Übereinstimmend mit der Hypothese einer gestörten Konnektivität zeigt auch die vorliegende Arbeit eine multiregionale

Ausprägung von komplexen metabolischen Störungen sowohl im Phospholipid- als auch im Energiestoffwechsel bei unmedizierten Patienten. Die Alterationen des Phospholipid- und Energiestoffwechsels finden sich desgleichen in Hirnregionen mit vorherrschend weißer Substanz. Dabei handelt es sich um Schlüsselregionen, die durch morphometrische Studien (McCarley et al. 1999, Pearlson und Marsh 1999, Shenton et al. 2001) vorbeschrieben wurden, wie z.B. der bilaterale Präfrontal- und der mediotemporale (limbische) Kortex, der Thalamus, die Basalganglien und das anteriore Cerebellum. Unsere Befunde unterstützen die Vorstellung, daß die funktionelle Interaktion von verschiedenen Hirnregionen in der frühen akuten Phase der Krankheit, unabhängig von einer antipsychotischen Medikation, gestört ist. Dabei bleibt unklar, ob die Ursache vornehmlich in einer anatomischen, biochemischen oder funktionellen Ebene liegt. So könnten gestörte anatomische Verbindungen ebenso wie eine gestörte Neurotransmission oder der Untergang bzw. die Fehlfunktion von Oligodendrozyten zu einer Dyskonnektion führen (Stephan et al. 2006). Dabei ist auch nicht auszuschließen, daß mehrere pathophysiologische Prozesse nebeneinander ablaufen oder sich gegenseitig bedingen. Konsistent mit der Dyskonnektivitätshypothese ist auch die Neuropilreduktion bei schizophrenen Patienten (Pantelis et al. 2005). Neuropil ist eine Sammelbezeichnung für die zwischen den Neuronen gelegenen Fortsätze, nämlich Dendriten, Axone und Gliazellen. Die Neuropilreduktion wird als Ausdruck einer verminderten Konnektivität der Neurone und einer Abnahme der Interneuronenzahl verstanden.

5.5. AUSBLICK UND METHODISCHE LIMITATIONEN

Partial-volume-Korrektur

Die bekannten strukturellen Abweichungen (z.B. die Reduktion der grauen Substanz im dorsolateralen präfrontalen Kortex, die verminderte Größe des Thalamus oder die Volumenverminderung des Frontallappens (Okubo et al. 2001)) zeigen generell Ähnlichkeiten mit den Regionen, die durch metabolische Veränderungen in dieser Studie auffällig geworden sind. Somit könnten die strukturellen Veränderungen zu den Veränderungen der Metabolitkonzentrationen beigetragen haben. Eine Korrektur dieser Volumeneffekte (eine sogenannte Partial-volume-Korrektur) wurde nicht vorgenommen. Die Beziehung zwischen strukturellen Veränderungen der grauen Substanz und ^{31}P -MRS-Parametern bei der Schizophrenie war schon Thema etlicher Studien. In linken präfrontalen Hirnregionen konnte keine Korrelation zwischen dem Volumen grauer Substanz und den Phosphomonoestern gefunden werden (Hinsberger et al. 1997), was gegen eine direkte Beziehung zwischen regionalen Volumenveränderungen und Veränderungen im Phospholipidmetabolismus spricht. Im Gegensatz dazu wurden Verbindungen zwischen erhöhter Größe des Genu corpus callosum und einem erhöhten PDE-Level berichtet, was möglicherweise einen erhöhten Phospholipidabbau veranschaulicht (Keshavan et al. 1993). Eine neuere Studie zeigte eine Verbindung zwischen Ventricle to Brain Ratio (VBR) und der PDE-Konzentration im Frontallappen (Shioiri et al. 2000). Diese Daten deuten darauf hin, daß eine strukturelle Veränderung des Gehirnes mit veränderten PDE-Konzentrationen verknüpft sein kann, nicht aber mit verminderten PME-Konzentrationen (was ja der am häufigsten publizierte Befund in der ^{31}P -MRS Forschung ist).

Ähnlich zu unseren Ergebnissen, konnten auch die methodisch noch ausgefeilteren Studien, welche eine 4 Tesla Spule verwendeten und eine Partial-volume-Korrektur anwendeten, bei chronischen Schizophreniepatienten multiregionale Veränderungen der PME (anteriores Cingulum, rechter Präfrontal- und rechter Parieto-occipitalkortex) und PDE (anteriores Cingulum, rechter Präfrontalkortex, linker Thalamus, linker Hippocampus und linkes Cerebellum), aber keine Verbindungen mit Partial-volume-Veränderungen zeigen (Jensen et al. 2002).

Zusammenfassend scheint es plausibel, daß biochemische und funktionelle Anomalien über die Zeit zu strukturellen Abweichungen führen können, welche sich morphometrisch darstellen lassen, und welche ihrerseits wiederum die Metabolitkonzentrationen beeinflussen können. Volumenveränderungen allein können aber nur schwerlich die metabolischen

Abweichungen erklären, besonders wenn man primär die weiße Substanz betrachtet. Um dieses Problem abschließend zu lösen, müßte eine Partial-volume-Korrektur auch bei unmedizierten Patienten angewendet werden.

Doppelresonanzspektroskopie

Wie bereits deutlich wurde, ergeben sich aus den technischen Voraussetzungen des Scanners, den Targetregionen, den Mittlungen pro Meßzeit und dem Signal-Rausch-Verhältnis prinzipiell Limitationen für die Untersuchung größerer Hirnregionen. Genau hierin liegt aber der aktuelle wissenschaftliche Bedarf in der Psychiatrie, wie auch aus der vorliegenden Fragestellung deutlich wird. Um diesem Problem zu begegnen, d.h. eine hohe spektrale Auflösung in einer hohen Anzahl von Voxeln eines großen Hirnareals in vertretbarer Meßzeit zu erzeugen, wurden sogenannte ^1H - ^{31}P -Doppelresonanz-Pulssequenzen entwickelt. Hierunter verbirgt sich folgendes Prinzip:

Die meisten Moleküle, die ^{31}P -Kerne enthalten, beinhalten auch Protonen. Beide Kerne sind MR-sensitiv und es existiert eine Wechselwirkung zwischen ihnen, die als Kopplung bezeichnet wird. Diese bipolare Kopplung bewirkt, daß die Anregung der einen Kernsorte immer auch Auswirkungen auf das Verhalten der anderen Kernsorte hat. Wird ein zusätzlicher Hochfrequenzimpuls auf der Resonanzfrequenz der Protonen vor der Detektion der ^{31}P -Spins eingestrahlt, bewirkt dies eine Signalerhöhung in den ^{31}P -MRS-Spektren. Dieser Effekt wird als Kern-Overhauser-Effekt (Nuclear Overhauser Enhancement, NOE) (Overhauser 1993, Li et al. 1996) bezeichnet. Die Kopplung von zwei Kernspins (in unserem Falle ^1H und ^{31}P) führt dazu, daß statt einer einfachen Resonanzlinie ein Duplett im Spektrum auftritt. Kopplungen mit mehr als zwei Kernen führen zu Multipletts.

Die dominierenden Resonanzen der in vivo ^{31}P -MRS-Spektren des Gehirns verfügen jedoch über keine direkte Bindung zu Protonen. Typischerweise sind die ^{31}P -Kerne drei Bindungen von den Protonen entfernt (P-O-CH_2) und die Kopplung ist sehr gering. Daher weisen in vivo ^{31}P -MRS-Spektren bei 1,5 Tesla keine auflösbaren Multiplettstrukturen auf, was als Nachteil der vorliegenden Daten zu werten ist. Diese langreichweitigen Kopplungen sind jedoch eine der Ursachen der sehr breiten Resonanzen von Phosphomono- und Phosphodiestern. Diese Wechselwirkung läßt sich durch Einstrahlen eines zusätzlichen Hochfrequenzimpulses (auf der Resonanzfrequenz der Protonen) während der Beobachtung des Signals der ^{31}P -Spins unterdrücken. Dieses Verfahren wird als Entkopplung bezeichnet und bewirkt eine Vereinfachung der Spektren (Wicklow et al. 1992). Auf diese Weise ist es möglich, die spektrale Auflösung zu verbessern, d.h. die oftmals sehr breiten Signale von geringer

Intensität in den mit Phosphomono- und Phosphodiestern bezeichneten Regionen näher zu differenzieren und so die einzelnen Signale von PE, PC, GPE und GPC zu detektieren. Durch die bessere spektrale Auflösung der Peaks ergibt sich damit die Möglichkeit, die Stoffwechselveränderungen auch biochemisch besser zu beschreiben. Dies ist in Abbildung 23 veranschaulicht.

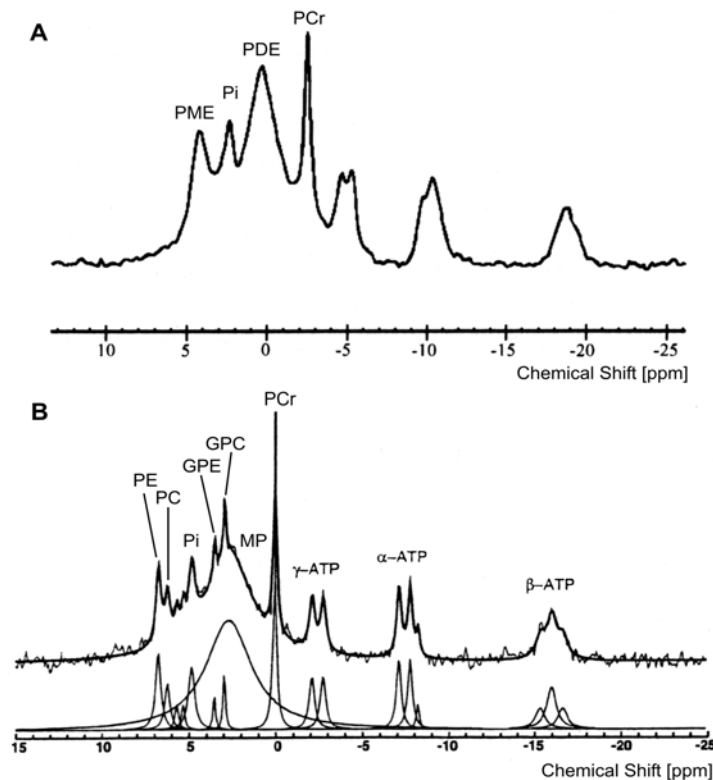


Abbildung 23: Typisches in vivo ^{31}P -Spektrum aus dem Gehirn eines gesunden Probanden ohne (A, Yacubian et al. 2002) und mit (B, Potwarka et al. 1999) Protonen-Entkopplung bei 1,5 Tesla.

Bemerkenswert ist die bereits erwähnte Arbeit von Potwarka et al. (1999), die mittels Protonenentkopplung einen Peak mobiler Phospholipide (MP, z.B. Vesikel oder Moleküle mit Phospholipidanteil) identifizierte, der innerhalb der bisherigen PDE-Region liegt und für die PDE-Erhöhung bei einer Population medizierter, chronischer Schizophreniepatienten verantwortlich war. Veränderungen der mobilen Komponenten weisen darauf hin, daß nicht nur der Abbau der Membranen (erkennbar an GPE und GPC) pathologisch verändert ist, sondern die Membran selbst strukturelle Veränderungen aufweist. Die Arbeit von Potwarka et al. 1999 (Abbildung 24) ist ein Beispiel dafür, wie durch methodische Fortschritte auch bisherige Ergebnisse in anderem Licht erscheinen können. Allerdings sind weitere protonenentkoppelte Studien an unmedizierten Patienten, wie z.B. der vorliegenden Population, notwendig.

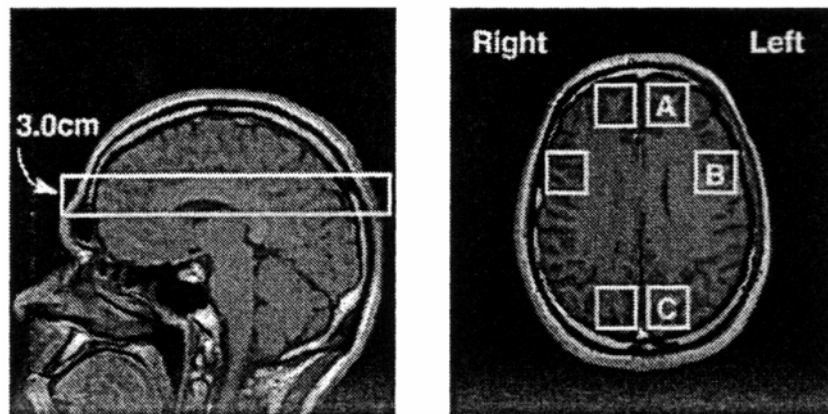


Abbildung 24: (links) sagittale und (rechts) transversale Übersichtsaufnahmen, die die Position der Voxel im (A) präfrontalen- (B) motorischen- und (C) parietookzipitalen Kortex zeigen (Potwarka et al. 1999).

Weitere Methoden zur Signalverstärkung, die auf der Doppelresonanztechnik beruhen sind die Polarisationstransfer-Techniken, wie z.B. RINEPT (Refocused Insensitive Nucleus Enhancement by Polarization Transfer) (Gonen et al. 1997). Durch eine zeitlich abgestimmte Folge phasierter Pulse an beiden Hochfrequenz-Kanälen kann die weit höhere Magnetisierung der Protonen auf die ^{31}P -Spins übertragen werden. Als Folge werden die Signale ^1H -gekoppelter Metabolite (GPE, GPC, PE und PC) verstärkt, während die Metabolitensignale ohne ^1H -Kopplung unterdrückt werden (Weber-Fahr et al. 2003). Man erhält ein stark vereinfachtes Spektrum ohne die durch die breiten Signale der Phospholipide gestörte Grundlinie.

Um die oben beschriebenen Verfahren nutzen zu können, werden am ^{31}P -MRS-fähigen Tomographen ein zweiter Hochfrequenzgenerator und geeignete doppelresonante Hochfrequenz-Antennensysteme (Spulen) zur Anregung und Detektion der Kernsignale vorausgesetzt, was in der eigenen Arbeitsgruppe nicht zur Verfügung stand.

MRS bei hoher Magnetfeldstärke

Um bestehende Limitierungen weiter zu verbessern werden Tomographen mit immer höheren Feldstärken und leistungsfähigeren Gradientensystemen entwickelt. Dadurch kann eine deutliche Erhöhung der SNR erreicht bzw. die Messzeit signifikant verkürzt werden. Außerdem wird durch die höhere Feldstärke die spektrale Auflösung erhöht und nahe beieinander liegende Metabolitensignale können besser voneinander getrennt und quantifiziert werden. Inzwischen werden Tomographen mit bis zu 8 Tesla für die klinische Forschung verwendet. Bei diesen hohen Feldstärken wirken sich jedoch ein verringertes T_2 -Signal, eine erhöhte Anfälligkeit für Inhomogenitäten des Magnetfeldes, ein größerer räumlicher

Registrierungsfehler bei CSI-Messungen, eine zeitliche Instabilität des Magnetfelds und Schwierigkeiten bei der Herstellung adäquater Hochfrequenzspulen nachteilig und limitierend aus (Di Costanzo et al. 2003). Bei 4 Tesla aufgenommene ^{31}P -MRS-Spektren sind in Qualität und Informationsgehalt den Spektren bei 1,5 Tesla unter Protonenentkopplung vergleichbar (Jensen et al. 1999).

Nur wenige Arbeitsgruppen, die sich mit dem Phospholipid- und Energiestoffwechsel des Gehirns bei Schizophrenie beschäftigen, arbeiten zur Zeit mit 4 Tesla Geräten (Jensen et al. 2002 – 11 chronische Patienten, Jensen et al. 2004 – 15 ersterkrankte Patienten, Jensen et al. 2006 – 12 ersterkrankte Patienten, Theberge et al. 2004 – 9 chronische Patienten). Die Anwendung hoher Magnetfeldstärken kam bisher noch nicht bei größeren unmedizierten Stichproben zum Einsatz. Exemplarisch sind die von Jensen et al. definierten Voxellokalisationen in Abbildung 25 dargestellt.

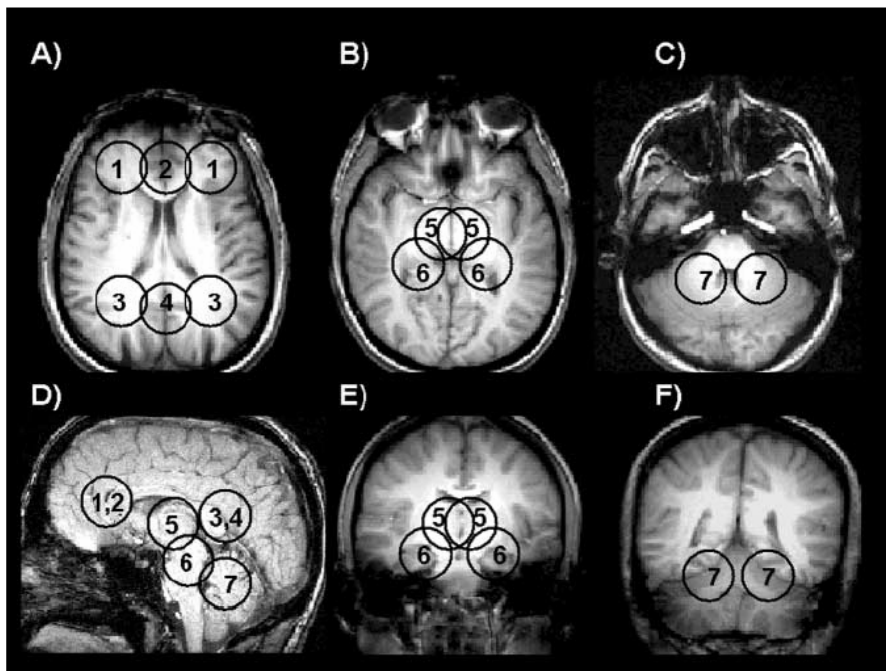


Abbildung 25:
Lokalisation der Voxel
im transversalen
Schnitt (A) präfrontal,
parietookzipital (B)
Thalamus (C)
Cerebellum, (D) im
sagittalen, (E) und (F)
im frontalen Schnitt
(Jensen et al. 2002,
Jensen et al. 2004).

6. ZUSAMMENFASSENDE SCHLUßFOLGERUNGEN

Die berichteten Ergebnisse reflektieren metabolische Veränderungen in der frühen Phase der Schizophrenie, ähnlich zu den aktuell veröffentlichten Ergebnissen einer kanadischen Gruppe der University of Western Ontario bei chronischen Patienten (Jensen et al. 2002). Sie beinhalten außerdem eine Replikation der Hauptbefunde einer früheren Studie dieses Institutes bei einer kleineren Stichprobe von ersterkrankten Patienten (Volz et al. 2000).

Ein Hauptbefund der vorliegenden Arbeit ist das Verteilungsmuster der metabolischen Veränderungen. Der statistische Zugang ermöglichte es, umfassende Übereinstimmungen bei den Abweichungen von Metaboliten des Phospholipid- und des Energiestoffwechsels aufzudecken, was eine direkte Verbindung zwischen Energiebereitstellung und der Biochemie der Lipide veranschaulicht. Dies läßt auf einen allgemeinen zellulären Defekt schließen, der z.B. mit einer Verringerung der synaptischen Konnektivität einhergehen könnte und somit auch die myelinisierten Bahnen betreffen würde.

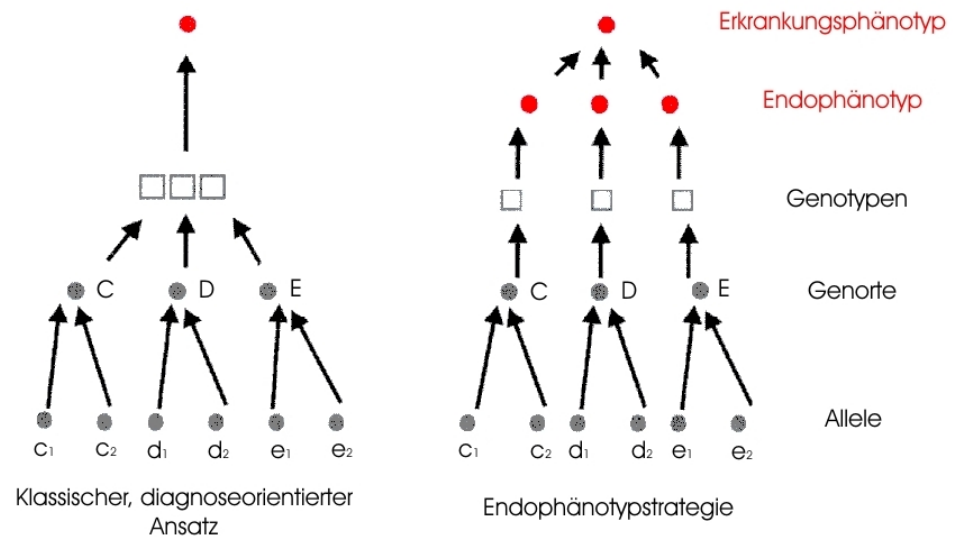
In Übereinstimmung mit der Dyskonnektivitätshypothese betreffen die gefundenen metabolischen Veränderungen weite Teile des Gehirns einschließlich Hirnregionen, die von weißer Substanz dominiert werden. Dabei handelt es sich um Knotenpunkte, die im Zentrum verschiedener Schizophreniemodelle stehen, wie z.B. der bilaterale Präfrontal- und mediotemporale (limbische) Kortex, der Thalamus, die Basalganglien und das anteriore Cerebellum. Unsere Befunde unterstützen die Vorstellung, daß die funktionelle Interaktion von verschiedenen Regionen (welche alle in multiple neuronale Schaltkreise involviert sind) in der frühen, akuten Phase der Krankheit, unabhängig von einer antipsychotischen Medikation gestört ist. Die ausgedehnten Energie- und Phospholipidabweichungen zeigten schlußendlich auch Verbindungen mit positiven Symptomen der Schizophrenie.

Zusammengenommen unterstützen die berichteten Ergebnisse die Vorstellung von einem gestörten Phospholipidumsatz bei unmedizierter Schizophrenie, verbunden mit einem erhöhten Energiebedarf und einer Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung.

Aus den besprochenen methodischen Alternativen wird deutlich, daß die MR-Spektroskopie in den nächsten Jahren neue Impulse erfahren wird. Als ein Beispiel für einen methodisch wie inhaltlich neuen, erfolgversprechenden Ansatz sei die Arbeit von Theberge et al. (2004) erwähnt. Dabei handelt es sich um eine kombinierte ^{31}P - und ^1H -MRS Studie bei 4 Tesla, welche eine positive Korrelation zwischen Glutamin und Phosphorylethanolamin (Bestandteil der PME Resonanz) im linken anterioren Cingulum und eine negative Korrelation zwischen N-Acetylaspartat (welches als ein Marker der neuronalen Integrität gilt) und

Glycerophosphorylcholin (Abbauprodukt im Phospholipidmetabolismus) im linken Thalamus chronischer Schizophreniepatienten zeigte. Die negative Korrelation zwischen N-Acetylaspartat und Glycerophosphorylcholin legt einen neurodegenerativen Prozess bei chronischer Schizophrenie nahe. Die Korrelation zwischen Glutamin und Phosphorylethanolamin könnte eine Verbindung zwischen gestörter glutamaterger Neurotransmission und Veränderungen in der Phospholipidsynthese (wie in der vorliegenden Arbeit beschrieben) darstellen.

Ein anderer Trend in der Methodenentwicklung ist die Verwendung von parallelen Akquisitionstechniken mit multiplen Oberflächen-HF-Spulen (Parallel Acquisition Technique, PAT). Diese Technik verwendet die räumlichen Informationen der einzelnen Spulen des Arrays um teilweise die Ortskodierung durch Gradienten zu ersetzen und dadurch Meßzeit zu verringern. Die aktuell publizierten Befunde (Lyoo und Renshaw 2002, Stanley 2002) und die methodischen Anstrengungen zeigen, daß die MR-Spektroskopie mit ihren absehbaren Entwicklungsmöglichkeiten trotz des erheblichen informatischen und gerätetechnischen Aufwandes ein großes Potential hat. Die MR-Spektroskopie kann dadurch sicher einen relevanten Beitrag im Rahmen grundlagenwissenschaftlicher aber auch psychiatrischer, psychotherapeutischer und psychopharmakologischer Fragestellungen leisten. Gerade durch die Kombination von fMRT, MRS, PET, tierexperimentellen Untersuchungen, Neuropsychologie und Molekulargenetik lassen sich mit großer Wahrscheinlichkeit detaillierte Rückschlüsse auf grundlegende Mechanismen der Hirnfunktion ziehen (Lyoo und Renshaw 2002) und ein Beitrag für das Verstehen der Ursachen seelischer Störungen leisten. Außerdem wird es darum gehen, Risikogruppen früher zu identifizieren, Therapieeffekte und Prognosefaktoren zu evaluieren und biologische Subgruppen einfacher zu unterscheiden. Ein bereits bestehendes Modell zur Charakterisierung der Subgruppen stellt das Endophänotypkonzept nach Zobel und Maier (2004) dar, welches davon ausgeht, daß es sich bei dem überwiegend phänomenologisch definierten Krankheitsbild der Schizophrenie nur um die gemeinsame Endstrecke verschiedener, funktionell unabhängiger Pfade der Pathogenese handelt. Die Erfassung von Normabweichungen durch die Untersuchung biologischer Krankheitsmarker bzw. Funktionsparameter, wie z.B. die in der vorliegenden Arbeit gemessenen metabolischen Veränderungen, welche auch schon vor Krankheitsausbruch bei phänotypisch Gesunden zu beobachten sind, führt zur Definition sogenannter Endophänotypen. Diese stellen einen genetisch vermittelten Vulnerabilitätsmarker dar (siehe dazu Abbildung 26). Klinische Bedeutsamkeit erlangt die Differenzierung in Endophänotypen im Hinblick auf die Früherkennung bzw. Frühintervention bei schizophrenen Störungen.

**Abbildung 26:**

Endophänotypmodell nach Zobel und Maier 2004.

Fortschritte sind dabei insbesondere von Longitudinalstudien zu erwarten, die biochemische und funktionelle Änderungen im zyklischen Ablauf der Krankheitsphasen untersuchen. Hierfür ist die ^{31}P -MRS besonders geeignet, da mit dieser Technik Mehrfachmessungen in verschiedenen Krankheitsphasen schizophrener Erkrankungen möglich sind, ohne daß es, wie z.B. bei nuklearmedizinischen Untersuchungen, zu einer Strahlenbelastung kommt.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- Akbarian S, Bunney WE Jr., Potkin SG, Wigal SB, Hagman JO, Sandman CA, Jones EG. 1993. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch Gen Psychiatry*, 50 (3):169-177.
- American Psychiatric Association. 1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Press; 4th ed.(Washington DC).
- Andreasen NC. 1983. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms. The University of Iowa; Iowa City (USA).
- Andreasen NC. 1984. The Scale for the Assessment of Positive Symptoms. The University of Iowa; Iowa City (USA).
- Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD. 1997. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naïve patients. *Lancet*, 349 (9067):1730-1734.
- Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. 1998. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull*, 24 (2):203-218.
- Andrew ER. 1984. A historical review of NMR and its clinical applications. *Br Med Bull*, 40: 115-119.
- Arendt M, Rosenberg R, et al. 2005. Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br J Psychiatry*, 187: 510-515.
- Bayer TA, Buslei R, Havas L, Falkai P. 1999. Evidence for activation of microglia in patients with psychiatric illnesses. *Neurosci Lett*, 271:126-128.
- Beckmann H, Jakob H. 1994. [Prenatal developmental disorders of brain structures in schizophrenic psychoses]. *Nervenarzt*, 65 (7):454-463.
- Berger GE, Wood SJ, Pantelis C, Velakoulis D, Wellard RM, McGorry PD. 2002. Implications of lipid biology for the pathogenesis of schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*, 36(3):355-366.
- Berger M. 2004. Psychische Erkrankungen : Klinik und Therapie - 2., vollst. neu bearb. und erw. Aufl. - München ; Jena : Urban und Fischer.
- Bleuler E. 1891. Die Behandlung der Geisteskranken im Privatkrankenhaus. In: 15. Bericht des Zürcher Hilfsvereins für Geisteskranke. Zürich: Ulrich & Co: 13-21.
- Bleuler E. 1911. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Deuticke, Leipzig – Wien.
- Bloch R, Hansen WW, Packard ME. 1946. Nuclear induction, *Physics Rev*, 69: 127.
- Blüml S, Tan J, Harris K, Adatia N, Karne A, Sproull T, Ross B. 1999. Quantitative proton-decoupled 31P MRS of the schizophrenic brain in vivo. *J Comput Assist Tomogr*, 23 (2):272-275.
- Bottomley PA, Edelstein WA, Hart HR. 1983. NMR imaging/ spectroscopy system to study both anatomy and metabolism, *Lancet* 2, 273-274.
- Braus D. 2005. Schizophrenie : Bildgebung - Neurobiologie – Pharmakotherapie. Stuttgart ; New York : Schattauer.
- Brown TR, Kincaid BM, Ugurbil K. 1982. NMR chemical shift imaging in three dimensions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 79 (11):3523-3526.
- Buchli R, Duc CO, et al. 1994. Assessment of absolute metabolite concentrations in human tissue by 31P MRS in vivo. Part I: Cerebrum, cerebellum, cerebral gray and white matter. *Magn Reson Med*, 32(4): 447-452.

- Cady EB, Dawson MJ, Hope PL, Tofts PS, Costello AM, Delpy DT, Reynolds EOR, Wilkie DR. 1983. Non-invasive investigation of cerebral metabolism in newborn infants by phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy, *Lancet*, I: 1059-1062.
- Calabrese G, Deicken RF, Fein G, Merrin EL, Schoenfeld F, Weiner MW. 1992. ³¹Phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the temporal lobes in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 32 (1):26-32.
- Christensen JD, Holcomb J, Nair TR, Garver DL. 1998. Schizophrenic prefrontal PDE correlates with residual symptoms following neuroleptic treatment (abstract). *Proc 6th Ann Scientific Meeting SMR*: 503.
- Davis KL, Stewart DG, Friedman JI, Buchsbaum M, Harvey PD, Hof PR, Buxbaum J, Haroutunian V. 2003. White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction. *Arch Gen Psychiatry*, 60(5):443-456.
- Deicken RF, Calabrese G, Merrin EL, Fein G, Weiner MW. 1995a. Basal ganglia phosphorous metabolism in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 152 (1):126-129.
- Deicken RF, Calabrese G, Merrin EL, Meyerhoff DJ, Dillon WP, Weiner MW, Fein G. 1994. ³¹phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the frontal and parietal lobes in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 36 (8):503-510.
- Deicken RF, Calabrese G, Merrin EL, Vinogradov S, Fein G, Weiner MW. 1995b. Asymmetry of temporal lobe phosphorous metabolism in schizophrenia: a ³¹phosphorous magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Biol Psychiatry*, 38 (5):279-286.
- Deicken RF, Merrin EL, Floyd TC, Weiner MW. 1995c. Correlation between left frontal phospholipids and Wisconsin Card Sort Test performance in schizophrenia. *Schizophr Res*, 14 (2):177-181.
- DeLisi LE, Sakuma M, Maurizio AM, Relja M, Hoff AL. 2004. Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res*, 130 (1):57-70.
- DeLisi LE, Sakuma M, Tew W, Kushner M, Hoff AL, Grimson R. 1997. Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res*, 74 (3):129-140.
- Di Costanzo A, Trojsi F, Tosetti M, Giannatempo GM, Nemore F, Piccirillo M, Bonavita S, Tedeschi G, Scarabino T. 2003. High-field proton MRS of human brain. *Eur J Radiol*, 48 (2): 146-153.
- Drost DJ, Riddle WR, Clarke GD, AAPM MR Task Group #9. 2002. Proton magnetic resonance spectroscopy in the brain: report of AAPM MR Task Group #9. *Med Phys*, 29 (9): 2177-2197.
- Falkai P, Honer WG, David S, Bogerts B, Majtenyi C, Bayer TA. 1999. No evidence for astrogliosis in brains of schizophrenic patients. A post-mortem study. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 25 (1):48-53.
- Falkai P, Schneider-Axmann T, Honer WG. 2000. Entorhinal cortex pre-alpha cell clusters in schizophrenia: quantitative evidence of a developmental abnormality. *Biol Psychiatry*, 47 (11):937-943.
- Feinberg I. 1990. Cortical pruning and the development of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 16(4): 567-570.
- Feinberg I: Schizophrenia. 1982. caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res*, 17(4):319-334.
- Fenton WS, Hibbeln J, Knable M. 2000. Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 47 (1):8-21.
- Fujimoto T, Nakano T, Takano T, Fukuzako H, Hokazono Y, Asakura T, Tsuji T. 1992a. Study of chronic schizophrenia using ³¹P chemical shift imaging (abstract). *Proc Soc Magn Reson Med*: 1935.

- Fujimoto T, Nakano T, Takano T, Hokazono Y, Asakura T, Tsuji T. 1992b. Study of chronic schizophrenics using ³¹P magnetic resonance chemical shift imaging. *Acta Psychiatr Scand*, 86 (6):455-462.
- Fukuzako H. 2001. Neurochemical investigation of the schizophrenic brain by in vivo phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *World J Biol Psychiatry*, 2(2):70-82.
- Fukuzako H, Fukuzako T, Hashiguchi T, Kodama S, Takigawa M, Fujimoto T. 1999a. Changes in levels of phosphorus metabolites in temporal lobes of drug-naïve schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 156 (8):1205-1208.
- Fukuzako H, Fukuzako T, Kodama S, Hashiguchi T, Takigawa M, Fujimoto T. 1999b. Haloperidol improves membrane phospholipid abnormalities in temporal lobes of schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology*, 21 (4):542-549.
- Fukuzako H, Fukuzako T, Takeuchi K, Ohbo Y, Ueyama K, Takigawa M, Fujimoto T. 1996. Phosphorus magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: correlation between membrane phospholipid metabolism in the temporal lobe and positive symptoms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 20 (4):629-640.
- Fukuzako H, Takeuchi K, Ueyama K, Fukuzako T, Hokazono Y, Hirakawa K, Yamada K, Hashiguchi T, Takigawa M, Fujimoto T. 1994. ³¹P magnetic resonance spectroscopy of the medial temporal lobe of schizophrenic patients with neuroleptic-resistant marked positive symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 244 (5):236-240.
- Gabriel SM, Haroutunian V, et al. 1997. Increased concentrations of presynaptic proteins in the cingulate cortex of subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 54(6): 559-566.
- Gangadhar BN, Jayakumar PN, Subbakrishna DK, Janakiramaiah N, Keshavan MS. 2004. Basal ganglia high-energy phosphate metabolism in neuroleptic-naïve patients with schizophrenia: a ³¹-phosphorus magnetic resonance spectroscopic study. *Am J Psychiatry*, 161 (7):1304-1306.
- Gastpar MT, Kasper S, Linden M. 2003. *Psychiatrie und Psychotherapie*. 2., vollständig neu bearbeitete Auflage. Wien ; New York : Springer.
- Gattaz WF, Kollisch M, Thuren T, Virtanen JA, Kinnunen PK. 1987. Increased plasma phospholipase-A2 activity in schizophrenic patients: reduction after neuroleptic therapy. *Biol Psychiatry*, 22 (4):421-426.
- Gattaz WF, Nevalainen TJ, Kinnunen PK. 1990. [Possible involvement of phospholipase A2 in the pathogenesis of schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 58 (4):148-153.
- Gattaz WF, Schmitt A, Maras A. 1995. Increased platelet phospholipase A2 activity in schizophrenia. *Schizophr Res*, 16 (1):1-6.
- George TP, Spence MW. 1996. Alterations of membrane phospholipid metabolism in patients with schizophrenia assessed by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*, 53 (11):1065-1066.
- Glonek T, Kopp SJ, et al. 1982. P-31 nuclear magnetic resonance analysis of brain: the perchloric acid extract spectrum. *J Neurochem*, 39(5): 1210-1219.
- Gonen O, Mohebbi A, Stoyanova R, Brown TR. 1997. In vivo phosphorus polarization transfer and decoupling from protons in three-dimensional localized nuclear magnetic resonance spectroscopy of human brain. *Magn Reson Med*, 37: 301-306.
- Gottesmann II. 1991. *Schizophrenia Genesis: The origins of madness*. New York: WH Freeman.
- Häfner H, an der Heiden W, et al. 1998. Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 24(1): 99-113.
- Häfner H, Maurer K, et al. 2003. Modeling the early course of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 29(2): 325-340.
- Heinz A. 2000. Dopaminhypothese der Schizophrenien. Neue Befunde für eine alte Theorie. *Nervenarzt*, 71: 54-57.

- Hetherington HP, Spencer DD, Vaughan JT, Pan JW. 2001. Quantitative (31)P spectroscopic imaging of human brain at 4 Tesla: assessment of gray and white matter differences of phosphocreatine and ATP. *Magn Reson Med*, 45 (1):46-52.
- Hinsberger AD, Williamson PC, Carr TJ, Stanley JA, Drost DJ, Densmore M, MacFabe GC, Montemurro DG. 1997. Magnetic resonance imaging volumetric and phosphorus 31 magnetic resonance spectroscopy measurements in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*, 22 (2):111-117.
- Horrobin DF. 1998. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr Res*, 30(3):193-208.
- Horrobin DF, Glen AI, Vaddadi K. 1994. The membrane hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Res*, 13 (3):195-207.
- Huber G. 1986. Psychiatrische Aspekte des Basisstörungskonzpts. In: Süllwold L, Huber G (Hrsg.). *Schizophrene Basisstörungen*. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 39-143.
- Hubl D, Koenig T, Strik W, Federspiel A, Kreis R, Boesch C, Maier SE, Schroth G, Lovblad K, Dierks T. 2004. Pathways that make voices: white matter schanges in auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry*, 61 (7): 658-668.
- Jayakumar PN, Gangadhar BN, Subbakrishna DK, Janakiramaiah N, Srinivas JS, Keshavan MS. 2003. Membrane phospholipid abnormalities of basal ganglia in never-treated schizophrenia: a 31P magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*, 54 (4):491-494.
- Jensen JE, Al-Semaan YM, et al. 2002. Region-specific changes in phospholipid metabolism in chronic, medicated schizophrenia: (31)P-MRS study at 4.0 Tesla. *Br J Psychiatry*, 180: 39-44.
- Jensen JE, Drost DJ, Williamson PC, Menon RS. 1999. Comparing In-Vivo Brain 31P Spectroscopy: 1.5T 1H-Decoupled vs. 4.0T 1H-Coupled in Normal Human Volunteers. *ISMRS Philadelphia*: 1419.
- Jensen JE, Miller J, et al. 2004. Focal changes in brain energy and phospholipid metabolism in first-episode schizophrenia: 31P-MRS chemical shift imaging study at 4 Tesla. *Br J Psychiatry*, 184: 409-415.
- Jensen JE, Miller J, et al. 2006. Grey and white matter differences in brain energy metabolism in first episode schizophrenia: (31)P-MRS chemical shift imaging at 4 Tesla. *Psychiatry Res*, 146(2):127-135.
- Jones P, Cannon M. 1998. The new epidemiology of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*, 21: 1-25.
- Kanaan RA, Kim JS, Kaufmann WE, Pearlson GD, Barker GJ, McGuire PK. 2005. Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 58(12):921-929.
- Kato T, Shioiri T, Murashita J, Hamakawa H, Inubushi T, Takahashi S. 1995. Lateralized abnormality of high-energy phosphate and bilateral reduction of phosphomonoester measured by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy of the frontal lobes in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 61 (3):151-160.
- Keshavan MS. 1999. Development, disease and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model. *J Psychiatr Res*, 33 (6): 513-521.
- Keshavan MS, Anderson S, Pettegrew JW. 1994. Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *J Psychiatr Res*, 28(3):239-265.
- Keshavan MS, Pettegrew JW, et al. 1991. Phosphorus 31 magnetic resonance spectroscopy detects altered brain metabolism before onset of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 48(12): 1112-1113.

- Keshavan MS, Pettegrew JW, Panchalingam K. 1995a. MRS in the study of psychoses: psychopharmacological studies. In: Nasrallah HA, Pettegrew JW (eds) *NMR Spectroscopy in Psychiatric Brain Disorders*. American Psychiatric Press, Washington DC: 131-146.
- Keshavan MS, Pettegrew JW, Reynolds CF, 3rd, Panchalingam KS, Montrose D, Miewald J, Kupfer DJ. 1995b. Biological correlates of slow wave sleep deficits in functional psychoses: ^{31}P -magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res*, 57 (2):91-100.
- Keshavan MS, Sanders RD, Pettegrew JW, Dombrowsky SM, Panchalingam KS. 1993. Frontal lobe metabolism and cerebral morphology in schizophrenia: ^{31}P MRS and MRI studies. *Schizophr Res*. 10(3):241-246.
- Keshavan MS, Stanley JA, Montrose DM, Minshew NJ, Pettegrew JW. 2003. Prefrontal membrane phospholipid metabolism of child and adolescent offspring at risk for schizophrenia or schizoaffective disorder: an in vivo ^{31}P MRS study. *Mol Psychiatry*, 8 (3):316-323, 251.
- Keshavan MS, Stanley JA, Pettegrew JW. 2000. Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: methodological issues and findings--part II. *Biol Psychiatry*, 48(5):369-380.
- Kilby PM, Allis JL, Radda GK. 1990. Spin-spin relaxation of the phosphodiester resonance in the ^{31}P NMR spectrum of human brain: the determination of the concentrations of phosphodiester components. *FEBS Lett*, 272: 163-165.
- Klemm S, Rzanny R, Riehemann S, Volz HP, Schmidt B, Gerhard UJ, Filz C, Schonberg A, Mentzel HJ, Kaiser WA, Blanz B. 2001. Cerebral phosphate metabolism in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158 (6):958-960.
- Kohn Y, Lerer B. 2002. Genetics of schizophrenia: a review of linkage findings. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 39(4): 340-351.
- Kraepelin E. 1883. *Compendium der Psychiatrie*. Leipzig: A. Abel.
- Kraepelin E. 1919. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. 2002 Nachdruck der Ausg. Edinburgh, Livingstone. Bristol: Thoemmes Press.
- Krause BJ, Müller-Gärtner HW. 2003. *Bildgebung des Gehirns und Kognition*. Landsberg : ecomed Verlag.
- Kubicki M, McCarley R, Westin CF, Park HJ, Maier S, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME. 2007. A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 41(1-2) : 15-30.
- Laruelle M. 1998. Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. *QJ Nucl Med*, 42 (3): 211-221.
- Lawrie SM, Buechel C, Whalley HC, Frith CD, Friston KJ, Johnstone EC. 2002. Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol Psychiatry*, 51 (12): 1008-1011.
- Li CW, Negendank WG, Murphy-Boesch J, Padavic-Shaller K, Brown TR. 1996. Molar quantitation of hepatic metabolites in vivo in proton-decoupled, nuclear Overhauser effect enhanced ^{31}P NMR spectra localized by three-dimensional chemical shift imaging. *NMR Biomed*, 9: 141-155.
- Löffler G. 2003. *Biochemie und Pathobiochemie: mit 218 Tabellen*. 7., völlig neu bearbeitete Auflage – Berlin; Heidelberg; New York; Hongkong; London; Mailand; Paris; Tokio: Springer Verlag.
- Longo R, Ricci C, Dalla Palma L, Vidimari R, Giorgini A, den Hollander JA, Segebarth CM. 1993. Quantitative ^{31}P MRS of the normal adult human brain: Assessment of interindividual differences and aging effects. *NMR Biomed*, 6: 53-57.
- Lyoo IK, Renshaw PF. 2002. Magnetic resonance spectroscopy: current and future applications in psychiatric research. *Biol Psychiatry*, 51 (3):195-207.

- Marneros A, Rohde A, Deister A. 1995. Validity of the negative/positive dichotomy of schizophrenic disorders under long-term conditions. *Psychopathology*, 28: 32-37.
- Mason GF. 2003. Magnetic resonance spectroscopy for studies of neurotransmission in vivo. *Psychopharmacol Bull*, 37 (2): 26-40.
- Maudsley AA, et al. 1983. *Journal of Magnetic Resonance*, 51: 147.
- McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, Shenton ME. 1999. MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 45(9):1099-1119.
- Möller HJ. 2003. *Psychiatrie und Psychotherapie - 2., neu bearb. und erg. Aufl. - Berlin ; Heidelberg ; New York ; Hongkong ; London ; Mailand ; Paris ; Tokio : Springer Verlag.*
- Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, et al. 1999. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med*, 340:603-608.
- Murphy EJ, Rajagopalan B, Brindle KM, Radda GK. 1989. Phospholipid bilayer contribution to ^{31}P NMR spectra in vivo. *Magn Reson Med*, 12: 282-289.
- Nasrallah HA, Smeltzer DJ. 2003. *Contemporary Diagnosis and Management of the Patient with Schizophrenia. Aufl. Newton, Pennsylvania.*
- Norman M. 1996. Malformations of the brain. *J Neuropathol Exp Neurol*, 55(2): 133-143.
- Nüchterlein KH, Dawson ME. 1984. A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr Bull*, 10(2):300-312.
- Nüchterlein KH, Dawson ME, Ventura J, Gitlin M, Subotnik KL, Snyder KS, Mintz J, Bartzokis G. 1994. The vulnerability/stress model of schizophrenic relapse: a longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 382:58-64.
- O'Callaghan E, Redmond O, Ennis R, Stack J, Kinsella A, Ennis JT, Larkin C, Waddington JL. 1991. Initial investigation of the left temporoparietal region in schizophrenia by ^{31}P magnetic resonance spectroscopy. *Biol Psychiatry*, 29 (11):1149-1152.
- Oestmann JW. 2005. *Radiologie, vom Fall zur Diagnose. 2., aktualisierte Auflage. Stuttgart; New York: Thieme Verlag.*
- Okubo Y, Saijo T, Oda K. 2001. A review of MRI studies of progressive brain changes in schizophrenia. *J Med Dent Sci*, 48 (3):61-67.
- Overall JE, Gorham DR. 1962. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*, 10:799-812.
- Overhauser AW. 1993. Polarization of Nuclei in Metals. *Phys Rev*, 92: 411-415.
- Pantelis C, Yucel M, Wood SJ, Velakoulis D, Sun D, Berger G, Stuart GW, Yung A, Phillips L, McGorry PD. 2005. Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 31 (3):672-696.
- Pearlson GD, Marsh L. 1999. Structural brain imaging in schizophrenia: a selective review. *Biol Psychiatry*, 46(5):627-649.
- Peet M. 2002. Essential fatty acids: theoretical aspects and treatment implications for schizophrenia and depression. *Advances in Psychiatric Treatment*, 8:223-229.
- Peet M, Stokes C. 2005. Omega-3 fatty acids in the treatment of psychiatric disorders. *Drugs*, 65 (8):1051-1059.
- Pettegrew JW, Keshavan MS, et al. 1991. Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-naïve schizophrenics. A pilot study of the dorsal prefrontal cortex by in vivo phosphorus ^{31}P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*, 48(6): 563-568.
- Pettegrew JW, Keshavan MS, et al. 1993. ^{31}P nuclear magnetic resonance spectroscopy: neurodevelopment and schizophrenia. *Schizophr Bull*, 19(1): 35-53.

- Pettegrew JW, Keshavan MS, Minshew NJ, McClure RJ. 1995. ³¹P-MRS of metabolic alterations in schizophrenia and neurodevelopment. In: Nasrallah HA, Pettegrew JW (eds) *NMR Spectroscopy in Psychiatric Brain Disorders*. American Psychiatric Press, Washington DC: 45-77.
- Pettegrew JW, Panchalingam K, Withers G, McKeag D, Strychor S. 1987. Changes in brain energy and phospholipid metabolism during development and aging in the Fisher 344 rat. *J Neuropathol Exp Neurol*, 49: 237-249.
- Potwarka JJ, Drost DJ, et al. 1999. A ¹H-decoupled ³¹P chemical shift imaging study of medicated schizophrenic patients and healthy controls. *Biol Psychiatry*, 45(6): 687-693.
- Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. 1946. Resonance absorption by nuclear magnetic movements in a solid... *Physics Rev*, 69: 37-38.
- Puri BK, Counsell SJ, Hamilton G, Bustos MG, Horrobin DF, Richardson AJ, Treasaden IH. 2004. Cerebral metabolism in male patients with schizophrenia who have seriously and dangerously violently offended: a ³¹P magnetic resonance spectroscopy study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 70 (4):409-411.
- Puri BK, Richardson AJ, Horrobin DF, Easton T, Saeed N, Oatridge A, Hajnal JV, Bydder GM. 2000. Eicosapentaenoic acid treatment in schizophrenia associated with symptom remission, normalisation of blood fatty acids, reduced neuronal membrane phospholipid turnover and structural brain changes. *Int J Clin Pract*, 54 (1):57-63.
- Reiser M, Semmler W. 1992. *Magnetresonanztomographie*. Berlin ; Heidelberg ; New York ; London ; Paris ; Tokyo ; Hong Kong ; Barcelona ; Budapest : Springer Verlag.
- Riehemann S, Volz HP, et al. 2000. [³¹Phosphorus magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia research. Pathophysiology of cerebral metabolism of high-energy phosphate and membrane phospholipids]. *Nervenarzt*, 71(5): 354-363.
- Riehemann S, Volz HP, Wenda B, Hubner G, Rossger G, Rzanny R, Sauer H. 1999. Frontal lobe in vivo (³¹P)-MRS reveals gender differences in healthy controls, not in schizophrenics. *NMR Biomed*, 12 (8):483-489.
- Ross BM, Hudson C, Erlich J, Warsh JJ, Kish SJ. 1997. Increased phospholipid breakdown in schizophrenia. Evidence for the involvement of a calcium-independent phospholipase A2 [see comments]. *Arch Gen Psychiatry*, 54 (5):487-494.
- Ross BM, Turenne S, Moszczynska A, Warsh JJ, Kish SJ. 1999. Differential alteration of phospholipase A2 activities in brain of patients with schizophrenia. *Brain Res*, 821 (2):407-413.
- Rzanny R, Klemm S, Reichenbach JR, Pfeleiderer SO, Schmidt B, Volz HP, Blanz B, Kaiser WA. 2003. ³¹P-MR spectroscopy in children and adolescents with a familial risk of schizophrenia. *Eur Radiol*, 13 (4):763-770.
- Seeman MV, Lang M. 1990. The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophrenia Bulletin*, 16 (2): 185-194.
- Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. 2001. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*, 49(1-2):1-52.
- Shioiri T, Hamakawa H, Kato T, Fujii K, Murashita J, Inubushi T, Someya T. 2000. Frontal lobe membrane phospholipid metabolism and ventricle to brain ratio in schizophrenia: preliminary ³¹P-MRS and CT studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 250(4):169-174.
- Shioiri T, Kato T, et al. 1994. Correlations of phosphomonoesters measured by phosphorus-³¹ magnetic resonance spectroscopy in the frontal lobes and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 55(4): 223-235.
- Shioiri T, Someya T, Murashita J, Kato T, Hamakawa H, Fujii K, Inubushi T. 1997. Multiple regression analysis of relationship between frontal lobe phosphorus metabolism and clinical symptoms in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 76 (2-3):113-122.

- Stanley JA. 2002. In vivo magnetic resonance spectroscopy and its application to neuropsychiatric disorders. *Can J Psychiatry*, 47 (4):315-326.
- Stanley JA, Keshavan MS, Panchalingam K, McClure RJ, Pettegrew JW. 1999. The effect of family history on the membrane phospholipid metabolism in schizophrenia: A longitudinal in vivo ³¹P MRS study. *Biol Psychiatry*, 45: 57S.
- Stanley JA, Pettegrew JW, Keshavan MS. 2000. Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: methodological issues and findings--part I. *Biol Psychiatry*, 48(5):357-368.
- Stanley JA, Williamson PC, et al. 1994. Membrane phospholipid metabolism and schizophrenia: an in vivo ³¹P-MR spectroscopy study. *Schizophr Res*, 13(3): 209-215.
- Stanley JA, Williamson PC, et al. 1995. An in vivo study of the prefrontal cortex of schizophrenic patients at different stages of illness via phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*, 52(5): 399-406.
- Stephan KE, Baldeweg T, Friston KJ. 2006. Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 59 (10):929-939.
- Stieglitz RD, Vauth R. 2005. [Behavioral concepts for the etiology of schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 73 Suppl 1: S60-65.
- Theberge J, Al-Semaan Y, Jensen JE, Williamson PC, Neufeld RW, Menon RS, Schaefer B, Densmore M, Drost DJ. 2004. Comparative study of proton and phosphorus magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia at 4 Tesla. *Psychiatry Res*, 132(1):33-39.
- van der Knaap MS, van der Grond J, van Rijen PC, Faber JAJ, Valk J, Willemse K. 1990. Age-dependent changes in localized proton and phosphorus MR-spectroscopy of the brain. *Radiology*, 176: 509-515.
- van Os J, Pedersen CB, Mortensen PB. 2004. Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis. *Am J Psychiatry*, 161 (12):2312-2314.
- Vogeley K, Schneider-Axmann T, Pfeiffer U, Tepest R, Bayer TA, Bogerts B, Honer WG, Falkai P. 2000. Disturbed gyrification of the prefrontal region in male schizophrenic patients: A morphometric postmortem study. *Am J Psychiatry*, 157 (1):34-39.
- Volz HP, Hubner G, Rzanny R, Rossger G, Preussler B, Eichhorn M, Kreitschmann-Andermahr I, Kaiser WA, Sauer H. 1998a. High-energy phosphates in the frontal lobe correlate with Wisconsin Card Sort Test performance in controls, not in schizophrenics: a ³¹P phosphorus magnetic resonance spectroscopic and neuropsychological investigation. *Schizophr Res*, 31 (1):37-47.
- Volz HR, Riehemann S, et al. 2000. Reduced phosphodiesterases and high-energy phosphates in the frontal lobe of schizophrenic patients: a (³¹)P chemical shift spectroscopic-imaging study. *Biol Psychiatry*, 47(11): 954-961.
- Volz HP, Rossger G, Riehemann S, Hubner G, Maurer I, Wenda B, Rzanny R, Kaiser WA, Sauer H. 1999. Increase of phosphodiesterases during neuroleptic treatment of schizophrenics: a longitudinal ³¹P-magnetic resonance spectroscopic study. *Biol Psychiatry*, 45 (9):1221-1225.
- Volz HP, Rzanny R, et al. 1997a. ³¹P magnetic resonance spectroscopy in the dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenics with a volume selective technique--preliminary findings. *Biol Psychiatry*, 41(6): 644-648.
- Volz HP, Rzanny R, Rossger G, Hubner G, Kreitschmann-Andermahr I, Kaiser WA, Sauer H. 1997b. Decreased energy demanding processes in the frontal lobes of schizophrenics due to neuroleptics? A ³¹P-magneto-resonance spectroscopic study. *Psychiatry Res*, 76 (2-3):123-129.

- Volz HP, Rzanny R, Rossger G, Hubner G, Kreitschmann-Andermahr I, Kaiser WA, Sauer H. 1998b. 31Phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the dorsolateral prefrontal region in schizophrenics--a study including 50 patients and 36 controls. *Biol Psychiatry*, 44 (6):399-404.
- Weber-Fahr W, Bachert P, Henn FA, Braus DF, Ende G. 2003. Signal enhancement through heteronuclear polarisation transfer in vivo ^{31}P -MR-spectroscopy of the human brain. *Magma*, 16 (2): 68-76.
- Weinberger DR, Lipska BK. 1995. Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophr Res*, 16(2): 87-110.
- Wicklow K, Sauter R, Schneider M, Kolem H. 1992. 1H-31P Double Resonance MRS of the Human Liver: Comparison of Different 1H Decoupling Schemes. *Proceedings, 11th Annual Meeting, SMRM, Berlin*: 3312.
- Williamson PC, Drost DJ, Stanley JA, Carr TJ. 1995. 31P-MRS in the study of schizophrenia. In: Nasrallah HA, Pettegrew JW (eds) *NMR Spectroscopy in Psychiatric Brain Disorders*. American Psychiatric Press, Washington DC: 107-129.
- Williamson PC, Drost DJ, Stanley JA, Carr TJ, Morrison S, Merskey H. 1991. Localized phosphorus 31 magnetic resonance spectroscopy in chronic schizophrenic patients and normal controls. *Arch Gen Psychiatry*, 48 (6):578.
- Wittchen HU, Fydrich T, Zaudig M. 1979. *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Woods. 1998. Is Schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am J Psychiatry*, 155:12.
- Yacubian J, de Castro CC, et al. 2002. 31P-spectroscopy of frontal lobe in schizophrenia: alterations in phospholipid and high-energy phosphate metabolism. *Schizophr Res*, 58(2-3): 117-122.
- Yao JK, Leonard S, Reddy RD. 2000. Membrane phospholipid abnormalities in postmortem brains from schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 42 (1):7-17.
- Zilboorg G, Henry GW. 1941. *A History of Medical Psychology*. New York: Norton Verlag.
- Zobel A, Maier W. 2004. Endophänotypen – ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. *Nervenarzt*, 75 (3): 205-214.

8. ANHANG

8.1. ERHEBUNGSBÖGEN DER PSYCHOPATHOLOGIE

8.1.1. Erhebungsbogen der Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)

Datum:						
SANS						
Patientencode:		erhoben von:				
0=nicht vorhanden, 1=fraglich, 2=leicht, 3=mäßig, 4=ausgeprägt, 5=schwer						
Affektverflachung						
1. Starrer Gesichtsausdruck	0	1	2	3	4	5
2. Verminderte Spontanbewegung	0	1	2	3	4	5
3. Armut der Ausdrucksbewegungen	0	1	2	3	4	5
4. Geringer Augenkontakt	0	1	2	3	4	5
5. Fehlende affektive Auslenkbarkeit	0	1	2	3	4	5
6. Unangemessener Affekt	0	1	2	3	4	5
7. Mangel an sprachlicher Ausdrucksfähigkeit	0	1	2	3	4	5
8. Globale Beurteilung der affektiven Verminderung	0	1	2	3	4	5
Alogie						
9. Verarmung der Sprechweise	0	1	2	3	4	5
10. Verarmung des Gesprächsinhaltes	0	1	2	3	4	5
11. Gedankenabreißen	0	1	2	3	4	5
12. Erhöhte Antwortlatenz	0	1	2	3	4	5
13. Globale Beurteilung der Alogie	0	1	2	3	4	5
Abulie-Apathie						
14. Pflege und Hygiene	0	1	2	3	4	5
15. Unstetigkeit in Beruf und Ausbildung	0	1	2	3	4	5
16. Körperliche Energielosigkeit	0	1	2	3	4	5
17. Globale Beurteilung der Abulie / Apathie	0	1	2	3	4	5
Anhedonie - sozialer Rückzug						
18. Freizeitvergnügen und Aktivitäten	0	1	2	3	4	5
19. Sexuelles Interesse	0	1	2	3	4	5
20. Fähigkeit Intimität und Nähe zu fühlen	0	1	2	3	4	5
21. Verhältnis zu Verwandten und Freunden	0	1	2	3	4	5
22. Globale Beurteilung Anhedonie	0	1	2	3	4	5
Aufmerksamkeit						
23. Soziale Unaufmerksamkeit	0	1	2	3	4	5
24. Aufmerksamkeit während der Testung	0	1	2	3	4	5
25. Globale Beurteilung der Aufmerksamkeit	0	1	2	3	4	5
Gesamt:						

8.1.2. Erhebungsbogen der Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)

Datum:						
SAPS						
Patientencode:		erhoben von:				
0=nicht vorhanden, 1=fraglich, 2=leicht, 3=mäßig, 4=ausgeprägt, 5=schwer						
Halluzinationen						
1. akustische Halluzinationen	0	1	2	3	4	5
2. kommentierende Stimmen	0	1	2	3	4	5
3. dialogisierende Stimmen	0	1	2	3	4	5
4. leibliche / taktile Halluzinationen	0	1	2	3	4	5
5. Geruchshalluzinationen	0	1	2	3	4	5
6. optische Halluzinationen	0	1	2	3	4	5
7. Gesamtbeurteilung Halluzinationen	0	1	2	3	4	5
Wahn						
8. Verfolgungswahn	0	1	2	3	4	5
9. Eifersuchtschwahn	0	1	2	3	4	5
10. Schuld- und Versündigungswahn	0	1	2	3	4	5
11. Größenwahn	0	1	2	3	4	5
12. religiöser Wahn	0	1	2	3	4	5
13. körperbezogener Wahn	0	1	2	3	4	5
14. Beziehungswahn	0	1	2	3	4	5
15. gesteuert/ kontrolliert werden	0	1	2	3	4	5
16. Gedankenlesen durch andere	0	1	2	3	4	5
17. Gedankenausbreitung	0	1	2	3	4	5
18. Gedankeneingebung	0	1	2	3	4	5
19. Gedankenentzug	0	1	2	3	4	5
20. Gesamtbeurteilung Wahnerleben	0	1	2	3	4	5
Bizarres Verhalten						
21. Kleidung und Erscheinungsbild	0	1	2	3	4	5
22. Soziales und Sexuelles	0	1	2	3	4	5
23. aggressives und agitiertes Verhalten	0	1	2	3	4	5
24. Repetitives / Stereotypes	0	1	2	3	4	5
25. Gesamtbeurteilung bizarres Verhalten	0	1	2	3	4	5
Formale Denkstörungen						
26. Assoziationslockerung / Entgleisung	0	1	2	3	4	5
27. Danebenreden	0	1	2	3	4	5
28. Inkohärenz	0	1	2	3	4	5
29. unlogisches Denken	0	1	2	3	4	5
30. umständliches Denken	0	1	2	3	4	5
31. Rededrang	0	1	2	3	4	5
32. Ablenkbarkeit	0	1	2	3	4	5
33. Klangassoziationen	0	1	2	3	4	5
34. Gesamtbeurteilung positiver formaler Denkstörungen	0	1	2	3	4	5
Gesamt:						

8.1.3. Erhebungsbogen der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

Datum:	
BPRS	
Patientencode:	erhoben von:
0=nicht vorhanden, 1=angedeutet, 2=schwach, 3=mäßig, 4=mäßig schwer, 5=schwer, 6=extrem schwer	
1. Körperbezogenheit (Grad der Anteilnahme am körperlich-Gesundsein. Bewertet den Grad, bis zu dem, physische Gesundheit vom Patienten als Problem angesehen wird, gleichgültig, ob eine entsprechende körperliche Symptomatik besteht oder nicht)	0 1 2 3 4 5 6
2. Angst (Besorgnis, Befürchtungen, Überbesorgnis im Bezug auf Gegenwart und Zukunft. Bewertet die verbalen Äußerungen des Patienten über sein subjektives Erleben. Es soll nicht von körperlichen Symptomen oder neurotischen Abwehrzeichen auf Angst geschlossen werden)	0 1 2 3 4 5 6
3. Emotionale Zurückgezogenheit (mangelnder emotionaler Kontakt zum Interviewer in der Interview Situation)	0 1 2 3 4 5 6
4. Zerfall des Denkprozesses (Grad, bis zu dem der Denkprozess verworren, inkohärent, ungeordnet oder zerfahren ist. Bewertet werden die verbalen Äußerungen, nicht der subjektive Eindruck des Patienten von seinem Denkvermögen)	0 1 2 3 4 5 6
5. Schuldgefühle (Überbesorgnis oder Gewissensbisse im Hinblick auf früheres Verhalten. Bewertet wird das subjektive Schuldverleben aufgrund der verbalen Äußerungen des Patienten und der entsprechenden affektiven Beteiligung. Es soll nicht von Angst, depressiver Symptomatik oder neurotischen Abwehrzeichen auf Schuld geschlossen werden)	0 1 2 3 4 5 6
6. Gespanntheit (körperlich-motorische Anzeichen für Gespanntheit, Nervosität und allgemein erhöhte Aktivität. Bewertet nicht das subjektive Erleben des Patienten)	0 1 2 3 4 5 6
7. Maniertheit und Haltungsauffälligkeiten (Auffälligkeiten der Psychomotorik, ungewöhnliches und unnatürliches motorisches Verhalten, das bestimmte psychisch Kranke aus der Gruppe der „Normalen“ heraushebt)	0 1 2 3 4 5 6
8. Größenerleben (überhöhtes Selbstgefühl, Überzeugung, im Besitze ungewöhnlicher Kräfte oder Fähigkeiten zu sein. Bewertet nur die verbalen Äußerungen des Patienten über sich selbst oder im Vergleich zu Anderen, nicht aber sein Verhalten in der Interview Situation)	0 1 2 3 4 5 6
9. Depression (Mutlosigkeit, Traurigkeit. Bewertet nur den Grad der Traurigkeit, nicht mit Depression verbundene Begleitsymptome wie allgemeine Verlangsamung und körperliche Beschwerden)	0 1 2 3 4 5 6
10. Feindseligkeit (Animosität, Geringschätzung, Verachtung, Feindseligkeit gegenüber Personen außerhalb der Interview Situation. Bewertet nur die verbalen Äußerungen des Patienten über Gefühle und Handlungen Anderen gegenüber. Es soll nicht von neurotischer Abwehr, Angst oder körperlicher Gespanntheit auf Feindseligkeit geschlossen werden. Die Einstellung dem Interviewer gegenüber ist unter 14. zu bewerten)	0 1 2 3 4 5 6
11. Misstrauen, paranoide Inhalte (Überzeugung, wahnhaft oder nicht, daß Andere jetzt oder früher böswillige oder diskriminierende Absichten gegenüber dem Patienten haben oder hatten. Bewertet nur die Verdächtigungen, die vom Patienten als zur Zeit bestehend angegeben werden, gleichgültig, ob sie derzeitige oder frühere Ereignisse betreffen)	0 1 2 3 4 5 6
12. Halluzinationen (Wahrnehmung ohne entsprechende Reize. Bewertet nur solche Ergebnisse, die in der letzten Woche aufgetreten sind und die sich deutlich vom Denken und der Vorstellung „Normaler“ abheben)	0 1 2 3 4 5 6
13. Antriebsverminderung (schlaflaffe Haltung, Verlangsamung von Bewegung und Sprache, Bewegungsarmut. Bewertet nur das beobachtete Verhalten und nicht das subjektive Erleben des Patienten)	0 1 2 3 4 5 6
14. Mangelnde Kooperation (Anzeichen von Widerstand, Unfreundlichkeit, Verletztheit und Mangel an Bereitschaft zur Mitarbeit gegenüber dem Interviewer. Bewertet nur die Haltungen und die verbalen Äußerungen des Patienten dem Interviewer gegenüber, nicht Äußerungen von Groll und mangelnde Kooperation außerhalb der Interview Situation)	0 1 2 3 4 5 6
15. Ungewöhnliche Denkinhalte (ungewöhnliche, seltsame, fremdartige, bizarre Denkinhalte. Bewertet nur das Ausmaß der Ungewöhnlichkeit, nicht den Grad des Zerfalls der Denkprozesse)	0 1 2 3 4 5 6
16. Affektive Abstumpfung, Verflachung (reduzierter emotionaler Tonus. Offensichtlicher Mangel an normalen Gefühlen oder an Anteilnahme)	0 1 2 3 4 5 6
17. Erregung (gesteigerter emotionaler Tonus, Atigiertheit, erhöhte Reaktivität)	0 1 2 3 4 5 6
18. Desorientiertheit (Verwirrenheit oder Verknennung von Personen, Ort und Zeit)	0 1 2 3 4 5 6
Angst / Depression	(Item 1, 2, 5, 9):
Anergie	(Item 3, 13, 16, 18):
Denkstörung	(Item 4, 8, 12, 15):
Aktivierung	(Item 6, 7, 17):
Feindseligkeit / Misstrauen	(Item 10, 11, 14):
Gesamt :	

8.1.4. Erhebungsbogen der Edinburgh Handedness Scale

Name:	Vorname:	ID:
Alter:	Geschlecht:	
Berufstätigkeit:		

Vor Ihnen liegt eine Liste mit Tätigkeiten. Bitte geben Sie an, welche Hand Sie für diese Tätigkeit bevorzugen, indem Sie ein Kreuz (x) in die entsprechende Spalte machen. Wenn Sie in einem Fall keine Hand bevorzugen, tragen Sie bitte ein Kreuz in beide Spalten ein. Versuchen Sie bitte, alle Fragen zu beantworten. Lassen Sie nur dann eine Lücke, wenn Sie mit einer Aufgabe überhaupt keine Erfahrung haben.

	links	rechts
1. schreiben		
2. zeichnen		
3. werfen		
4. schneiden		
5. Zahnbürste		
6. Messer (ohne Gabel)		
7. Löffel		
8. Besen (obere Hand)		
9. Streichholz		
10. Schachtel aufmachen (Deckel)		
11. Welchen Fuß bevorzugen Sie zum Kicken?		
12. Welches Auge bevorzugen Sie, wenn Sie photographieren?		

13. Besitzen Sie linkshändige Angehörige und in welchem Verwandtschaftsgrad?

8.2. LEBENSLAUF

Zur Person

Name: Sebastian Kunstmann, geb. Fischer
Adresse: Sophienstraße 33, 07743 Jena
Geburtstag und -ort: 11.06.1981 in Erfurt
Familienstand: verheiratet, 1 Tochter

Schul Ausbildung

1988 – 1992 Besuch der staatlichen Grundschule Stadtlengsfeld
1992 – 2000 Besuch des evangelisches Ratsgymnasiums Erfurt
06 / 2000 Abitur, Abschlußnote: 1,1

Zivildienst

2000 – 2001 Zivildienst am Helios Klinikum Erfurt (Intensivmedizin)

Hochschulausbildung

WS 2001 / 02 Beginn des Studiums der Humanmedizin
an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
09 / 2003 Physikum, Abschlußnote: 2,0
08 / 2007 Beginn des Praktischen Jahres an der FSU Jena

Jena, den 01.03.2007,

8.3. DANKSAGUNGEN

Gedankt sei an dieser Stelle:

Prof. H. Sauer	für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, diese interessante Fragestellung unter seiner Leitung an der Klinik für Psychiatrie der Friedrich-Schiller-Universität Jena bearbeiten zu dürfen,
Dr. S. Smesny	für die konstruktiven und inspirativen Gespräche, in denen sein Fachwissen und Enthusiasmus auf diese Arbeit einwirken konnten - für unendlich viel Zeit, Mühe und Geduld (sogar im eigenen Urlaub) – Vielen Dank !!!
Dr. T. Rosburg	für die freundliche Unterstützung bei der Statistik,
Dr. B. Milleit	für die Hilfe bei der Präsentation der Ergebnisse,
K. Fenk	der so manches informationstechnische Problem gelöst hat und sogar die SUN-Workstation (die „Turbine“) wieder zum Laufen brachte,
meiner lieben Frau Christina	die den gesamten Entstehungsprozeß der Arbeit mit großem Interesse verfolgt hat und sehr viele Nächte ohne mich ins Bett gehen mußte,
meiner Mutter C. Fischer	die immer liebevoll und interessiert hinter mir stand und wertvolle Korrekturarbeiten leistete,
meinem Vater Dr. P. Stein	für die finanzielle Unterstützung der Arbeit und die Bereitstellung des Druckers,
meiner Tochter Luise	die mich mit immer neuem Blödsinn erfreut hat und jeden Vormittag ganz lieb zur Tagesmutter gegangen ist, damit ich in dieser Zeit meine Arbeit schreiben konnte.

8.4. EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich,

- daß mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller Universität bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials, sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. Heinrich Sauer

Dr. Stefan Smesny

Dr. Timm Rosburg

- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und daß Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Erhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- daß ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und
- daß ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 01.03.2007,